UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE

Faculté de MEDECINE de CRETEIL

No 126

Année I975

N°/

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par Anne MARCHAND née BRENIER

Née le 29 juin I947 à BIARS sur CERE - LOT -

TITRE : LES IMMUNOGLOBULINES E DANS LES ALLERGIES ET LES INTOLERANCES AU LAIT DE VACHE.

Président de thèse : Monsieur LE PROFESSEUR BERTHAUX

UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE

Faculté de MEDECINE de CRETEIL

---

Année I975 N°/

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

---

Par Anne MARCHAND née BRENIER

Née le 29 juin I947 à BIARS sur CERE - LOT -

---

# TITRE : LES IMMUNOGLOBULINES E DANS LES ALLERGIES ET LES INTOLERANCES AU LAIT DE VACHE.

---

Président de thèse : Monsieur LE PROFESSEUR BERTHAUX

---

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MELANIE , ma fille.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548908_0023

A mes parents, mon mari, ma soeur

et toute ma famille,

en témoignage de ma grande affection.

A Mr le Professeur BERTHAUX

qui m'a permis d'éffectuer ce travail dans son service de pathologie expérimentale, et qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, en témoignage de mon profond respect.

Au Docteur LAJOUANINE, chef du service de pédiâtrie du C.H.I. de Créteil, en témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration pour ses qualités humaines.

A Mr le Pr POLONOVSKI et à Mr le Pr LAPLANE

qui m'ont permis de réaliser ce travail.

Au Docteur DEVILLECHABROLLE

qui m'a guidée dans la réalisation de ce travail, avec tous mes remerciements.

Au Docteur REINERT

qui m'a confié ce travail qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements.

A Madame GAUDEL pour son aide technique.

- PLAN -

---

I - INTRODUCTION

II - L'ALLERGIE OU L'INTOLERANCE AU LAIT DE VACHE

-Généralités

- Symptômes cliniques
- Arguments diagnostiques en faveur de l'allergie ou de l'intolérance au lait de vache.(Rapports avec la maladie coeliaque.)
- Allergie au lait et troubles respiratoires chroniques. (Rapports avec l'Hémosidérose).
- Incidence de l'intolérance au lait de vache
- Evolution de l'intolérance au lait de vache
- Composition du lait de vache; pouvoir allergisant; dénaturation des protéines du lait de vache.

III - LES IMMUNOGLOBULINES E.

- Historique des IgE
- Localisation des cellules élaborant les IgE
- Structure des IgE
- Métabolisme - Mécanisme d'action et rôle des IgE
- Méthodes de recherche des IgE
- Valeurs normales des IgE - Relation: IgA-IgE.- Hypothèses.

IV - LE R.A.S.T. (Radio-allergo-sorbant-test).

- Généralités
- Principe
- Expérimentation

- Méthodologie
- Etude clinique des sujets classés R.A.S.T. positif et R.A.S.T. négatif.
- Résultats du R.A.S.T.
- Conclusions sur le R.A.S.T.

V - CONCLUSIONS .

---

# - INTRODUCTION -

Cette étude a pour but de montrer les difficultés diagnostiques rencontrées pour différencier : allergie au lait de vache chez l'enfant, ou, simple intolérance temporaire; aucun signe clinique, ni élément biologique n'étant formel, nous essaierons par une méthode radioimmunologique récente, le R.A.S.T. (Radio-allergo-sorbant-test), de déterminer, parmi les immunoglobulines E (IgE) sériques, la part des anticorps spécifiques anti-constituants du lait de vache, permettant de poser le diagnostic d'allergie.

# - II - L'ALLERGIE ET L'INTOLERANCE AU LAIT DE VACHE.

## I/ GENERALITES

Un allergologue de l'hôpital général du Massachusetts affirmait en I950 qu'il n'y a pas de terrain en médecine, où il y ait plus d'avis divergents que celui de l'allergie aux aliments. Malgré tous les travaux faits depuis cette époque, il semble que son opinion soit encore valable.

Depuis I906, le terme d'allergie a été employé pour décrire toutes les formes d'hypersensibilité humaine; en I962, Collins et Williams (I4) définissent ainsi l'allergie à un aliment :" elle dénote une réaction antigène-anticorps où l'aliment sert d'antigène et provoque la production d'anticorps chez la personne qui a ingéré l'aliment"; mais devant l'impossibilité de prouver cette réaction antigène-anticorps il affirme qu'un diagnostic sûr d'allergie au lait ne peut souvent être fait que sur les arguments cliniques seuls.

En I972, C.Polonovski (5I) abandonne le terme d'allergie et parle d'intolérance spécifique ou d'intolérance allergique au lait de vache, en disant qu'elle résulte d'une sensibilisation de l'enfant vis-à-vis des fractions allergéniques de ce lait, au premier rang desquelles figurent les fractions lactalbumines et lactoglobulines. Ce processus exige la formation d'anticorps visà-vis de ces antigènes lactés, puis le déclenchement à l'occasion de nouveaux contacts avec le lait, de conflits antigène-anticorps entrainant des accidents digestifs ou extra digestifs de nature anaphylactique ou allergique.

En 1973, R.Spies (63) définit l'allergie au lait comme étant la réponse de l'organisme à une réaction antigène-anticorps, avec ses trois types :

- Atopique, type immédiat dans laquelle les symptômes apparaïssent en quelques minutes, voire une heure.

- Atopique, type retardé, dans laquelle les symptômes apparaissent une à trente six heures, voire même quelques jours après.

- Type anaphylactique, dans laquelle les symptômes sont violents, parfois fatals et qui surviennent en quelques secondes ou minutes.

## 2/ LES SYMPTOMES CLINIQUES DE L'ALLERGIE OU DE L'INTOLERANCE AU LAIT DE VACHE.

Avant de définir les symptômes cliniques de l'"allergie au lait", il serait bon de différencier en premier, les intolérances non spécifiques au lait; en effet ces dernières sont de loin les plus fréquentes (67),par exemple:citons les intolérances au cours ou au décours de gastro-entérites aigües où tout apport lacté augmente les troubles.

La première démarche à faire lorsque le diagnostic est soupçonné est donc de préciser si l'intolérance porte sur la fraction glucidique, lipidique ou protéique du lait.L'intolérance lipidique est secondaire à un déficit biliaire ou pancréatique donc en particulier aux graisses du lait de vache. Un trouble métabolique en rapport avec un défaut d'utilisation tissulaire par déficit enzymatique doit être exclu telles les galactosémie, fructosémie, aminoacidopathie par exemple. L'intolérance aux

protéines du lait de vache apparait donc comme étant la seule intolérance spécifique du lait de vache. C'est la présence des protéines qui confère au lait ses propriétés allergisantes.
Il y a deux types de réaction lors de cette intolérance spécifique:

I° Des manifestations aigües : c'est le choc anaphylactique au lait dont les manifestations sont plus ou moins intenses.

a - Ce choc apparait dans trois circonstances (54):

- enfant nourri au sein depuis la naissance.Il reçoit une fois un biberon de lait de vache,bien supporté, est remis au sein, puis lors du second biberon de lait de vache,il fait le grand accident;

- ou bien,il s'agit d'un enfant au sein depuis la naissance,ayant eu quelques manifestations mineures lors d'apports sporadiques de lait de vache jusqu'au jour où,un nouvel apport provoque le grand choc.

- Enfin,il peut s'agir d'un enfant qui dès la première prise de lait de vache,à la naissance ou après une période plus ou moins longue d'allaitement maternel,est victime d'un choc. Dans ce cas précis, l'absence totale du moindre apport antérieur de lait de vache est impossible à affirmer;ce qui ramenerait aux cas précédents; mais il est aussi une autre possibilité : Ratner a pu établir qu'au cours de la grossesse, des traces de protides lactés pouvaient parfois traverser la barrière placentaire et sensibiliser le foetus, ce qui expliquerait le fait apparemment paradoxal de voir survenir les rares cas de choc à la première administration de lait de vache sans sensibilisation antérieure.

b - Le choc -

Il survient brutalement après l'ingestion du biberon ( que l'enfant tente souvent d'ailleurs à limiter en refusant le biberon

ou en vomissant). L'enfant est retrouvé, de quelques minutes à une heure après, inerte, pâle avec tacchycardie plus ou moins présence de pauses respiratoires, ayant vomi.(Les vomissements sont quasi constants).

Des troubles digestifs retardés s'y associent quelques heures après l'incident initial ou le lendemain,à type de diarrhée aqueuse ou sanglante persistant plusieurs jours.

Des manifestations extra-digestives telles, un erythème, une urticaire, une crise de dyspnée asthmatiforme peuvent s'y associer.

Le plus souvent l'évolution est favorable,bien que,pour de nombreux auteurs, l'hypersensibilité au lait de vache ait été suggérée comme une des nombreuses possibilités étiologiques de mort soudaine des nourrissons (crib death).Ceci réalisant un problème majeur de la santé,vu le nombre de ces morts subites :

aux USA : I5000 à 25000 par an;

en Angleterre et Pays de Galles : I432 en I955 (48).

Ces morts subites représentant I6% des décès infantiles en Angleterre d'après Carpentier et Shaddick en I960; et I0% en France en I954.

Ces morts subites surviennent chez des enfants de moins de six mois, avec un pic de fréquence entre 2 et 4 mois (63).

Ainsi Parish (48),reprenant une suggestion de Barrett, pense qu'un certain nombre de ces morts subites du nourrisson seraient dues, entre autres, à l'inhalation de lait régurgité au cours du sommeil. Mort par choc anaphylactique sur un organisme préalablement sensibilisé aux protéines du lait de vache.

Cette théorie a été encore renforcée par la découverte de taux d'anticopps dans le sérum de ces enfants morts subitement, taux très élevé quelque soit l'âge, indiquant que ces enfants sont presque toujours fortement sensibilisés au lait de vache.

Nous reviendrons sur ce problème des anticorps anti-lait circulants.

Deux expériences étayaient cette hypothèse :

. en I960 Parish (48) tenta l'expérience suivante :

Sur des cobayes préalablement sensibilisés au lait de vache, soumis à une légère anesthésie, l'introduction de lait dans le pharynx en quantité minima provoque la mort de ces animaux alors que la même expérience sur des cobayes non sensibilisés n'est suivie d'aucun trouble, même avec des doses de lait bien plus importantes.

. en I96I Parish reprend cette expérience en utilisant le contenu de l'estomac de quatre enfants morts subitement et nourris au lait de vache. Sur I9 cobayes sensibilisés et légèrement anesthésiés, inoculés par voie laryngée avec ce produit, I5 meurent immédiatement et les lésions histologiques sont celles rencontrées dans les cas de mort subite.
Un lot témoin de cobayes non sensibilisés mais inoculés de la même manière n'a présenté aucune anomalie grave.
Plus tard en I972, Kletter (43) reprend ce problème sous une forme un peu différente, en étudiant les anticorps formés anti-protéines du lait de vache chez les enfants allergiques. Cette étude portant surtout sur le mécanisme de sensibilisation. L'un de ses objectifs étant de démontrer que la formation de ces anticorps est due à des aspirations renouvelées de lait ou de produits laitiers dues à des vomissements répétés et à l'incoordination des mécanismes de déglutition caractéristiques du nouveau-né (I7)

L'absorption de protéines étrangères par l'arbre respiratoire semble induire une réponse immunologique bien supérieure à celle due à l'ingestion de ces antigènes.(Handleman et Nelson I964).

L'aspiration de nourriture dans le poumon produirait une réaction inflammatoire, mais quand les anticorps anti-protéines de l'aliment sont présents, la réaction serait considérablement plus sévère.

De cette intolérance anaphylactique, il existe des aspects dégradés de tous les types, et l'on conçoit la difficulté de faire la part es responsabilités du lait dans chaque cas particulier.

2° Le second type de réaction lors de cette intolérance spécifique est représenté par : Les réactions retardées ou chroniques se traduisant par un syndrome de malabsorption.

Les troubles digestifs chroniques reproduisent sous une forme moins grave les accidents précédents mais sans le choc anaphylactique. Leur gravité vient du caractère répété des troubles qui entraine un état de dénutrition progréssif.(I6).

Après le sevrage, ou dès la naissance, lorsque l'enfant est nourri aux laits industriels, surviennent des vomissements assez volontiers tardifs, une à deux heures après les biberons. Ils sont souvent précédés d'une période d'agitation avec cris, aspect anxieux de l'enfant, météorisme abdominal et troubles vasomoteurs cutanés. La diarrhée apparait après plusieurs jours ou, constitue le seul symptôme.

Les troubles digestifs motivent des changements successifs de lait qui n'apportent pas d'amélioration durable et l'on assiste à une perte de poids rapide ou plus progressive, qui conduit à un état de deshydratation ou à une hypotrophie tels que l'enfant est hospitalisé.

En milieu hospitalier, on assiste à une amélioration sous l'effet d'une mise au repos complète du tube digestif avec perfusion veineuse, ou, d'un régime dépourvu de lait de vache (soupe de carottes ou poudre de caroube). Chaque tentative de reprise d'une alimentation lactée, après une période de mise au repos suffisante déclenche une rechute : vomissements et diarrhée, ou, diarrhée seule (rechute également déclenchée par le babeurre).

Cette rechute parait être un excellent test faisant craindre à priori, l'existence d'une intolérance aux protéines du lait de vache.

Le diagnostic d'intolérance aux protéines du lait de vache devrait être évoqué, selon Thieffry et Charlas (67) devant :
- un début très précoce du syndrome de malabsorption
- et la fréquence des vomissements ( bien que la fréquence des infections surajoutées : gastroentérites, otites ne simplifient ni l'évolution, ni les recherches étiologiques).

Au total, le retentissement clinique de tous ces troubles porte sur l'humeur de l'enfant, son état trophique, sa courbe pondérale et staturale. L'examen est en effet assez pauvre (I6):

- L'abdomen est météorisé, ballonné, tympanique. Parfois il existe une hépatomégalie en rapport avec une malnutrition prolongée ayant entraîné une stéatose hépatique avec altération des fonctions hépatiques.

L'enfant est d'humeur maussade, peu souriant, criant très souvent, assoiffé, se jetant sur le biberon pour le refuser ensuite, une anorexie plus ou moins élective pour le lait de vache est fréquente. Sur ce fond, se greffent des crises paroxystiques douloureuses avec aspect anxieux de l'enfant qui est pâle avec les extrémités froides et un peu cyanosées, ces paroxysmes précèdent souvent la survenue de vomissements et de diarrhée.

L'aspect général est celui des enfants atteints de diarrhée chronique - peau sèche, fripée, panicule adipeux pauvre, masses musculaires réduites ce qui est souvent visible sur les fesses, coloration pâle plus ou moins grisâtre. Cet état confine à la cachexie avec dans certaines observations impotence des membres inférieurs d'origine carentielle.

Un état de déshydratation est souvent associé.

La courbe pondérale est plate avec pertes de poids brutales au moment où les troubles digestifs sont majeurs.

Dans cinq observations de Desprès, le poids de naissance n'avait été repris que vers l'âge de deux mois, et dans quatre cas, la gravité

des poussées diarrhéiques avaient entraîné une deshydratation rapide supérieure à IO %, ayant nécéssité une réhydratation prolongée de plus de 4 à 5 jours.

Une sensibilité particulière aux infections complique souvent le tableau : otites successives, gastroentérites de surinfection.

Très rarement, une anémie mégaloblastique en rapport avec des carences vitaminiques ou en acide folique a été rapportée;par contre, très souvent est observée une anémie hypochrome normo ou microcytaire (Hb < 9g, réticulocytose augmentée); cette anémie hypochrome est attribuée à la perte de sang par voie digestive observée par les épreuves au chrome radioactif.

Dans la plupart des observations est notée une hypoprotidémie globale inférieure à 70g/litre. L'électrophorèse montre le plus souvent une hypoalbuminémie avec dans certains cas une augmentation des $\alpha$2 globulines et $\gamma$ globulines. Ces anomalies sont attribuables soit à une diminution de synthèse des protéines, soit à une malabsorption protéique, soit surtout à une déperdition intestinale (mise en évidence par l'épreuve isotopique à l'albumine marquée); ce qui peut faire classer l'intolérance aux protéines du lait de vache dans le cadre des entéropathies exsudatives (I6).

L'aspect des selles : il est noté dans la grande majorité des observations une augmentation notable du poids des selles (2,5% à 5% du poids de l'enfant),sans odeur particulière, d'aspect variable, de pH assez élevé (7 à 9) permettant ainsi la distinction des selles des diarrhées par intolérance aux sucres, bien que les surinfections puissent modifier le pH.

Dans la plupart des cas d'évolution durable, il a été observé la présence de sucres (glucose, saccharose, ou lactose) dans les selles, ainsi que du sang et parfois de nombreux leucocytes altérés témoignant d'une altération importante de la muqueuse.

Une stéatorrhée est retrouvée dans la presque totalité des observations

-tions (en référence aux chiffres normaux donnés par Lamy et coll.

- 0,83g/j de 0 à 3 mois
- I,I7g/j de 3 à 6 mois )

Cette stéatorrhée correspond à des lésions muqueuses intestinales le plus souvent de type " atrophie villositaire partielle " ou plus rarement subtotale et prolongée identique à celle de la maladie coeliaque.

Qu'ils soient à manifestations aigües ou chroniques, la multiplicité des symptômes et leur proportion dans l'allergie au lait extériorisée, a été déterminé dans une étude de Goldman et collaborateurs en I963.(24) (25).

Ils étudièrent 700 enfants suspects d'allergie au lait. Le diagnostic d'allergie fut fait sur plusieurs critères comprenant principalement les testsde provocation répétés trois fois.

L'allergie au lait fut diagnostiquée dans 89 cas, soit I3 % des patients, qui furent divisés en deux groupes lors des tests de provocation afin de déterminer le pourcentage et la fréquence des symptômes présentés.

- Le groupe A fut testé par voie orale avec I00ml d'eau contenant les quatre protéines purifiées du lait dans les proportions naturelles du lait de vache.
- Le groupe B fut testé avec le lait entier seul.

Les deux groupes réagirent de la même manière. Le test provoqua de nombreux symptômes chez 77 % des deux groupes qui furent :

- des vomissements dans 33 % des cas
- de la diarrhée dans 37 % des cas
- une rhinite dans 35 %
- des douleurs abdominales dans 28 %
- de l'asthme dans 27 %
- des réactions cutanées atopiques dans 35 %
- une urticaire dans II %

- une réaction anaphylactique dans 9 % des cas.

L'étude du groupe A a permis d'écarter tout ce qui n'était pas une intolérance primitive aux protéines du lait de vache, telle une intolérance due à un autre constituant du lait.

## 3/ ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES EN FAVEUR DE L'ALLERGIE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE.

En I962, Collins et Williams (I4) utilisaient les critères diagnostiques suivants et confirmaient le diagnostic d'allergie au lait si : I°- l'ingestion de lait de vache en petite quantité était suivie de l'apparition ou de l'exacerbation des manifestations acceptées communément comme allergiques, telles qu' eczéma, asthme, rhinite... Celles-ci réapparaissant avec la réintroduction du lait et disparaissant à son retrait du régime et ceci de façon répétée. De même pour les manifestations habituellement considérées comme non allergiques " telles que : rash, symptômes généraux, symptômes gastrointestinaux et respiratoires, troubles nerveux...

Ce qui était important était que ces symptômes disparaissent au retrait du lait du régime et réapparaissent à sa réintroduction; bien que ceci ne permette pas de conclure de façon absolue.

2°- Les autres maladies devaient être exclues (anomalie dans l'alimentation : trop rapide, trop peu ou trop abondante, mal adaptée; sténose du pylore et malformation du tube digestif; galactosémie, infections...)

3°- Eliminer la possibilité de substances étrangères dans le lait pouvant provoquer des manifestations proches de celles de l'allergie; mais surtout :

4°- Antécédents personnels ou familiaux d'allergie;

5°- éosinophilie nasale, sanguine et/ou fécale;

6°- réponse aux antihistaminiques.

7°- tests cutanés positifs

8°- tests de transfert passif positifs

9°- reproduction des symptômes par l'un des constituants du lait de vache

IO°- sigmoïdoscopie et études radiologiques gastrointestinales.

Nous voyons l'empirisme des critères diagnostiques, mais leur conclusion était alors :"Ces facteurs peuvent aider au diagnostic, mais aucun d'eux ne le prouve à lui seul; ce n'est que par une étude minutieuse clinique et l'appréciation des symptômes que l'on pourra déterminer si le patient a une allergie réelle ou une intolérance due à l'un des nombreux facteurs étiologiques de troubles gastrointestinaux ou autres."

Selon Roy (54), en I970, les éléments du diagnostic, précieux quand manquent les accidents aigüs d'intolérance sont :
(après avoir écarté tout ce qui n'est pas intolérance primitive aux protéines du lait de vache)

a) des éléments de probabilité

- mise en évidence d'un terrain atopique et recherche de la probabilité d'une allergie au lait par l'étude des antécédents personnels et familiaux, l'étude de l'éosinophilie sanguine et fécale et le test au latex-histamine.

- mise en évidence d'anticorps aux différentes fractions protéiques du lait en attribuant surtout de la valeur aux anticorps anti-lactoglobuline recherchés si possible par plusieurs techniques et en s'aidant du test de transformation lymphoblastique

- les tests cutanés (IDR et cuti réaction) ont par contre peu de valeur car sans corrélation avec l'état digestif du sujet.

b) La preuve formelle du diagnostic devant être recherchée dans les épreuves cliniques de suppréssion et réintroduction de petites quantités croissantes de lait de vache et surtout de fractions protéiques purifiées ce qui permettrait de faire la démonstration de l'intolérance mais aussi préciserait quelle fraction est toxique et

de l'intolérance mais aussi préciserait quelle fraction est toxique et quelle quantité minimale déclenche les troubles.
Cette preuve formelle, selon Roy, est facile à obtenir si survient un accident aigü, mais elle est dangereuse; par contre elle est plus difficile à obtenir si surviennent des accidents mineurs.

En 1972, pour Polonovski (51), les arguments diagnostiques en faveur de l'intolérance aux protéines du lait de vache sont :

a)- les antécédents allergiques familiaux et personnels

- l'éosinophilie sanguine, lorsqu'elle existe, car elle est très inconstante à cet âge

- la présence de cristaux de Charcot-Leyden dans les selles (bien que leur présence ne signifie pas que le lait soit le seul allergène en cause)

b) Les techniques biologiques de mise en évidence du conflit antigène-anticorps en présence d'antigènes protidiques lactés :

-les tests de sensibilisation cutanée vis-à-vis de ces antigènes, discordant dans les deux sens, sont abandonnés. (Résultats parfois plus positifs que l'intolérance clinique : Bachmann et Dees)

- Dosage des anticorps sériques anti-lait selon diverses méthodes; ce dosage permet de retrouver des taux éventuellement très élevés dans les vraies intolérances, mais il existe des anticorps chez un grand nombre de nourrissons normaux, dus à la perméabilité digestive aux protéines non encore dégradées. Cette perméabilité étant excessive dans les trois premiers mois de la vie, cette période expose les sites de formation des anticorps aux doses sensibilisantes de protéines étrangères qui parfois produisent des anticorps allergiques surtout chez l'enfant ayant un terrain allergique. (63)
(A noter : pour majorer ce phénomène, qu'un enfant absorbe chaque jour une quantité énorme de lait, comparée proportionnellement au poids, avec un adulte; - enfant de 9kg---- 1litre de lait par jour
- adulte de 72kg--- ce qui correspondrait à 8litres par jour (Glaser)

De plus, il existe une immaturité enzymatique au niveau du tube digestif, permettant à plus de protéines non digérées d'être absorbées pendant cette période; enfin la perméabilité du tractus digestif est encore accrue lors de diarrhée due à toute autre cause, ceci augmentant le potentiel sensibilisateur des aliments.)

Au total : la présence de ces anticorps hémagglutinants ou précipitants sont le témoin d'un simple contact par effraction avec l'antigène lacté. Les anticorps anti-lait sont détectables un peu moins d'un mois après l'ingestion de lait (au minimum cette latence d'apparition a été de 5 jours) puis les anticorps voient leur taux croître pour atteindre un maximum vers letroisième mois après leur apparition, puis ils diminuent progressivement (63).
Les anticorps peuvent- être de nature différentes selon les antigènes et les sujets (54).
Il est plausible que la plupart des nourrissons fabriquent des anticorps bloquants de type protecteurs contre ces protéines solubles du lait de vache(IgG) et que quelques uns, du fait de leur capital génétique ou de leur"terrain" sécrètent des anticorps sensibilisants vis-à-vis de la $\beta$ lactoglobuline notamment, En présence d'anticorps sériques , il faut distinguer la part existant d'anticorps neutralisants ( IgG- IgM) et celle d'anticorps sensibilisants (5I).
La démonstration récente que les réagines, c'est-à-dire les anticorps de sensibilisation sont en particulier des immunoglobulines de type IgE laisse espérer de leur dosage, dans un complexe antigène lacté- IgE, des renseignements beaucoup plus intérressants que le simple dosage global des anticorps sériques.(Polonovski).

Freier et Kletter ont montré que 25% environ des enfants ayant une allergie au lait ont des anticorps anti-lait type IgE (I9).

Pour Roy, lorsque ces anticorps seraient remis en contact avec l'antigène, lors de l'augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale par une diarrhée par exemple, ou spontanément lors

du jeune âge, ils pourraient entraîner des accidents anaphylactiques.

De fait, pour Polonovski ( 5I), on n'augurera pas de la recherche d'anticorps sériques même très spécifiques, une fidélité absolue, car on sait que certaines réactions anaphylactiques ne laissent derrière elles aucun témoin permanent sur le plan sérique.

Pour les accidents retardés, Roy imagine plus volontiers un conflit immunologique, in situ, dans la muqueuse intestinale avec formation ou fixation d'anticorps circulants sur une muqueuse altérée par un processus non spécifique provoquant un afflux d'antigènes. (Nous verrons par la suite que cette théorie semble pleinement se confirmer).Roy conseille donc l'étude très complète des enfants atteints d'intolérance au lait de vache sur le plan digestif et allergologique grâce à des méthodes comme le test de transformation lymphoblastique et l'immunofluorescence de la muqueuse intestinale. (5I) Etant donné que le conflit antigène-anticorps est le fait d'une reconnaissance du caractère étranger des protéines lactées par les lymphocytes de la muqueuse digestive de l'enfant sensibilisé,c'est au niveau lymphocytaire et non plus sérique que l'on s'efforcera plutôt de faire porter l'effort de détection(5I).

La sécrétion d'IgA par ces lympho-plasmocytes sensibilisés aux protéines lactées, fait accorder( selon Polonovski) une certaine valeur à l'augmentation des IgA sériques ou sécrétoires digestives après épreuve de provocation par le lait ( bien que non spécifique).

Cet auteur accorde donc, au test de stimulation lymphoblastique une grande valeur, sa positivité dans le sang semblant indiquer une sensibilisation générale aux protides du lait et non la simple effraction physiologique du tube digestif. Pour lui, ce test est positif dans les deux tiers des cas étiquetés cliniquement intolérants aux protéines du lait de vache. Il en fait donc un élement

important du bilan de ces malades, mais, ni un élément constant, ni un élément de certitude. Ouvrons une parenthèse à ce sujet :

n'est - ce que le T.T.L. ou test de transformation lymphoblastique?

Ce test repose sur la propriété de petits lymphocytes "à mémoire " de se transformer en grandes cellules blastiques lorsqu'ils ont été cultivés en présence d'un antigène auquel ils ont été antérieurement sensibilisés. Ce test ne nécéssite qu'une prise de sang, pratiqué in vitro, il ne fait courir aucun risque à l'enfant. La transformation blastique étant considérée comme l'expression de l'hypersensibilité cellulaire et / ou de certains types d'hypersensibilité immédiate.

Un test à la phytohémagglutinine est systématiquement pratiqué en parallèle afin d'apprécier la réaction globale lymphocytaire, en effet, certaines thérapeutiques et plus spécialement la corticothérapie, modifient considérablement le test en présence d'antigène spécifique. Deux antigènes purifiés ont été utilisés, l'$\alpha$lactalbumine et la $\beta$ lactoglobuline;une culture témoin en l'absence d'antigène permet de mesurer la transformation spontanée de ces cellules. L'action de l'antigène est appréciée d'après le pourcentage de cellules transformées sur le frottis cellulaire après l'arrêt des cultures, un pourcentage supérieur de 4 % au chiffre de transformation spontanée de ces cellules est jugé nécéssaire pour dire qu'un test est positif.(Desprès - I97I) (I6).

Deux techniques de lecture existent :

a) soit par la méthode morphologique utilisant la lecture au microscope par un observateur entraîné ayant une connaissance approfondie de la morphologie hématologique;

b) soit, par une incorporation d'un acide nucléique ( la thymidine tritiée) marquée ($^3$H) dont l'incorporation au sein du noyau est caractéristique d'une activité mitotique donc d'un " rajeunissement" de la culture. La lecture se fait sur un appareil comportant un

compteur à scintillation liquide pour radiations . L'avantage de cette technique étant une lecture automatique, mais elle nécéssite manipulation plus délicate.

Ce test a été utilisé pour : l'allergie bactérienne, l'allergie médicamenteuse, les allergies parasitaires, les transplantations, les maladies auto-allergiques,et l'allergie alimentaire où il faut considérer les antigènes spécifiques et les extraits allergéniques globaux. Le TTL est fiable dans l'anaphylaxie alimentaire à des substances spécifiques;( ovalbumine, gliadine, β lactoglobuline, α lactalbumine) Sur 9 cas d'allergie clinique au lait, Despres (I6) a obtenu : 5 cas de TTL positif à l'α lactalbumine, dont 3 l'étaient aussi à la β lactoglobuline; 2cas positifs faibles à la βlactoglobuline; et 2 as TTL négatif.

Dans l'arsenal des critères diagnostiques, Polonovski rejette donc les tests de sensibilisation cutanée, émet des réserves au sujet du dosage des antidorps anti-lait sériques; par contre, il accord. une grande importance au TTL. Cependant ce test n'étant pour lui, ni un élément constant, ni un élément de certitude, il conclue en laissant au test thérapeutique la valeur véritable d'argument diagnostique : Les épreuves de suppression, réintroduction des protides du lait de vache pouvant être significatives sur le plan biologique comme sur le plan clinique. Elles peuvent déclencher une ascension brutale du taux des anticorps sériques, déterminer la présence de sang ou de pus dans les selles, majorer l'éosinophilie, provoquer ou aggraver une atrophie villositaire intestinale. L'inconvénient de ce type d'épreuve est qu'il est d'autant plus démon tratif que la durée de suppression du lait a été courte, mais avec un risque maximum alors, de provoquer un choc. C'est pourquoi, ce test est souvent différé et la certitude de la sensibilisation aux protides lactées jamais acquises.(L'intolérance pouvant avoir

disparu totalement secondairement).

Pour Despres également, quelle que soit la forme : forme avec choc anaphylactique ou forme chronique, deux critères cliniques doivent être exigés : disparition des troubles digestifs par suppression du lait de vache du régime, puis après une interruption du lait suffisamment prolongée par une mise au repos du tube digestif, rechute à chaque ingestion de lait ou de l'une de ses protéines constitutives.

Plus récemment encore, en I973, Thieffry et Charlas (67), après avoir pris comme éléments du diagnostic :

a) les examens ne mettant en évidence que la malabsorption ou ses conséquences tels qu' hémogramme -hypoprotidémie- atteinte hépatique- test au xylose- transit du grêle- biopsie jéjunale..

b) les éléments d'orientation plus spécifiques tels :le terrain allergique, l'éosinophilie, et le TTL (Pour eux test de sensibilisation cutanée et recherche d'anticorps circulants n'étant d'aucune valeur) font reposer la certitude de leur diagnostic sur les seules épreuves de suppression - réintroduction du lait de vache et sur la bonne tolérance du lait de femme.

Au total : De I962 à I973 les auteurs malgrè les progrès techniques biologiques, s'accordent pour attribuer à la clinique et aux épreuves cliniques, l'importance prédominante au diagnostic d'intolérance ou d'allergie au lait de vache.

Cette étude a donc été réalisée pour renforcer les arguments biologiques par l'emploi d'une nouvelle méthode de détermination des anticorps sériques IgE spécifiques anti-protéines du lait de vache, cette méthode étant le R.A.S.T.

Très récemment, trois auteurs, Kelby (4I), Shiner (59), et Kuzenko (44), chez des enfants présentant une allergie clinique au lait de vache, ont confirmé leur diagnostic et accordent une valeur

prédominante à la biopsie du grêle, où, l'existence de lésions atrophiques de la muqueuse du grêle avec augmentation locale des IgE et des plasmocytes constituent un argument de poids. Ils traitent ensuite ces enfants (44) par le disodium cromoglycate et obtiennent en quatre à cinq jours de traitement une disparition totale des troubles avec réintroduction possible du lait de vache dans leur alimentation. (cf :"les essais thérapeutiques possibles" traités au paragraphe "mécanisme d'action des IgE").

## 4/ PROBLEMES POSES PAR CERTAINES FORMES CLINIQUES D'INTOLERANCE AU LAIT DE VACHE

### I- Similitudes entre allergie au lait de vache et MALADIE COELIAQUE

Lors d'une étude sur le syndrome de malabsorption, avec intolérance au lait de vache, portant sur I8 enfants hospitalisés pour : vomissements, diarrhée prolongée, déshydratation et cassure de la courbe de développement, Savilahti (58), en I973, montre que dans tous les cas la malabsorption fut vérifiée soit par un taux anormal de stéatorrhée, soit par un taux anormal d'excrétion fécale du D-xylose ou des deux; mais surtout , que tous, sauf un, avaient une muqueuse jéjunale anormale initialement et/ou après épreuve au lait de vache faisant évoquer une maladie coeliaque, mais le régime sans gluten n'obtint aucun succès chez les enfants soumis au gluten préalablement, alors que la mise au régime au lait de femme eut un effet favorable sur la clinique et/ou l'absorption dans tous les cas. L'étude au microscope optique et électronique, avec étude immunofluorescence, avant et après épreuve au lait de vache, des biopsies de la partie supérieure du jéjunum montre une élévation nette, une infiltration des cellules contenant des IgA et IgM, strictement semblable à ce qui est observé chez des enfants ayant un syndrome

coeliaque non traité. La réponse du petit intestin à un agent toxique gluten ou lait de vache est donc la même : atrophie villositaire. Les réponses des systèmes locaux produisant des immunoglobulines contre de tels agents sont semblables.Quand l'agent responsable,(le lait de vache), est exclu du régime, les cellules contenant les immunoglobulines reviennent à la normale comme dans la maladie coeliaque après régime sans gluten (Savilahti I972).

Parfois ces analogies mènent à des difficultés diagnostiques. Pour Freier et Kletter (I9),quand le lait de vache a été absorbé pendant longtemps chez un sujet allergique à ce lait, la fonction intestinale peut avoir été sérieusement endommagée avec syndrome de malabsorption qui peut être responsable d'une diarrhée persistante. A la biopsie de la partie haute du jéjunum des changements structuraux variables peuvent se voir; et les lésions souvent, ne peuvent être distinguées de celles de la maladie coeliaque; il existe alors une atrophie de,la muqueuse avec infiltration cellulaire inflammatoire lymphoplasmocytaire, voire ulcérations épithéliales avec infiltration de polynucléaires. Mais des modifications plus bénignes peuvent se voir, soit,même aucune modification.
Cette difficulté diagnostique entre intolérance au lait et maladie coeliaque trouve sa meilleure illustration dans l'observation de Deleze et coll.(I5);qui ont observé quatre cas présentant une malnutrition et une malabsorption chronique à début insidieux, et une atrophie sub-totale de la muqueuse jéjunale. Difficultés diagnostiques d'autant plus grandes que l'apparition des premiers symptômes avait succédé à l'introduction du gluten dans les deux cas, et qu'il existait une intolérance clinique au gluten et au lactose dans les deux autres cas. Les quatre cas traités d'emblée par un régime sans gluten ne se sont améliorés qu'après suppression des protéines du lait de vache, alors que les symptômes réapparurent après réintroduction du lait dans le régime.

Ce n'est que l'observation plusieurs années durant, avec biopsies jéjunales itératives, le caractère transitoire de l'intolérance au [illegible] et l'absence de rechute clinique et histologique après réintroduction prolongée du gluten, qui ont permis d'exclure la coexistence d'une maladie coeliaque.

La conclusion de ces auteurs est donc d'attirer l'attention sur la nécéssité qu'il y a de tester la tolérance aux protéines du lait de vache, dans les malabsorptions du nourrisson avec muqueuse jéjunale plate et répondant mal au régime sans gluten.

L'étude radiologique de l'intestin grêle montre des lésions identiques dans l'allergie au lait, mais moins importantes cependant que celles décrites dans la maladie coeliaque, réalisant l'aspect de "grêle fonctionnel" avec, dilatation jéjunale, hypersécrétion dans les premières anses jéjunales, aspect de segmentation et de fragmentation de la baryte, alternance de segments hypertoniques spasmés et atoniques dilatés et de segments normaux; enfin, rélentissement du transit,ou bien, le plus souvent, ces anomalies sont dissociées. Ces aspects n'ont aucun caractère spécifique, comme l'atrophie à la biopsie, mais ils appartient un bon argument en faveur d'une intolérance digestive de quelque type qu'elle soit (I6).

Les intolérances associées à d'autres protéines sont rares et doivent être distinguées des réactions digestives secondaires et passagères aux farines que l'on rencontre dans de nombreux cas de diarrhée d'évolution prolongée. Ces réactions contribuant à entretenir une évolution déjà longue ne cédant qu'après un temps de mise au repos suffisant des muqueuses digestives avec passage prudent par étapes successives à une alimentation normale.

De même, l'intolérance au lactose observée dans de nombreux cas d'intolérance au lait de vache, est en fait une intolérance transitoire due aux modifications des muqueuses digestives appauvries en dissaccharidases.(Les selles sont alors fréquentes,liquides,

acides :pH 6, avec une flore presque exclusivement composée de bacilles gram négatif.)

## 2- Allergie au lait et TROUBLES RESPIRATOIRES CHRONIQUES

Parfois des troubles respiratoires et gastro-intestinaux sont associés. L'épreuve au lait avec régime d'exclusion et réintroduction chez ces enfants reproduira tous les troubles qui existaient avant. Ainsi, les infections respiratoires à répétition et les rhinites chroniques font-elles partie des signes de l'allergie au lait répertoriés par Clein (I2).

Par contre,une question s'est toujours posée : existe-t'il une relation entre allergie au lait et HEMOSIDEROSE pulmonaire idiopathique.

Il existe deux théories étiologiques essentielles pour l'hémosidérose pulmonaire idiopathique:

a) - La première selon laquelle le dépôt de fer au niveau pulmonaire serait dû au passage anormal des hématies et à leur destruction par dystrophie primitive des fibres élastiques au niveau vasculaire pulmonaire (Ceelen)(IO).

La thèse faite à Lyon en I973 (46),portant essentiellement sur l'étude microscopique optique et électronique de biopsies pulmonaires et musculaires de sujets atteints d'hémosidérose, conclue également dans ce sens. Alors que Leschke et Wagner (45) affirment qu'il n'y aurait pas de différence entre les fibres élastiques normales et celles de ces malades.

Pour d'autres auteurs enfin, Sacrez,Macken et coll.(55): la dystrophie élastique observée dans l'H.P.I.(épaississement, fragmentation, raréfaction) serait secondaire à l'hémorragie et aux dépôts d'hémosidérine. L'hémorragie pulmonaire libererait des facteurs enzymatiques (élastomucinase et papaïne en particulier) susceptibles de provoquer

la digestion de l'élastine.(Il est à noter que dans l'observation n°I de la thèse de Lyon, l'activité antiélastasique du sérum était ...eu près normale pour l'âge de l'enfant :49 %.)

b) - La seconde théorie est la théorie immuno-allergique. Dès I954, Steiner (65) propose cette théorie, selon laquelle un agent sensibilisant inconnu déterminerait la fixation d'auto-anticorps localisés sur le tissu alvéolaire pulmonaire, constituant l'organe de choc. Un conflit antigène-anticorps se produirait à chaque contact avec le ou les allergènes, ce qui entraînerait une dilatation capillaire, une stase, une augmentation de la perméabilité, puis une exsudation plasmatique et une hémorragie par diapédèse. Cette théorie a été reprise par de nombreux auteurs, et pourrait trouver confirmation par l'existence prépondérante d'IgE au niveau de la muqueuse respiratoire, et du mode d'action de cette immunoglobuline.

L... I,60 puis I962 (3I, Heiner, Sears et Coll. découvrirent accidentellement des précipitines au lait de vache (présence de nombreuses bandes de précipitations anti-lait par la technique de diffusion sur gel) dans le sérum d'un enfant de 8 mois souffrant d'hypotrophie, de toux sévère chronique avec infiltration pulmonaire permanente et changeante,et de diarrhée récidivante. A titre systématique ils recherchèrent ces précipitines chez 2045 patients dont 65 étaient atteints de maladies respiratoires chroniques d'origine inconnue, I00 étaient des enfants bien portants et les autres enfin,(I980) atteints de maladies variées. Ils obtinrent 3 résultats positifs parmi les 65 premiers et 3 réactions positives parmi les I980 autres. Chez ces trois enfants présentant des précipitines anti-lait de vache mais hospitalisés pour raisons variées,on retrouva dans les antécédents des troubles respiratoires d'étiologie inconnue.Leur étude porta donc sur ces 7 malades d'âge variés (allant de 6 semaines à I5 mois) présentant des troubles respiratoires chroniques et des

anticorps anti-lait de vache.Chacun d'eux étaien t des vomisseurs fréquents avec diarrhée à répétition, anorexie et douleurs abdominales. Tous étaient hypotrophiques.(La fibrose kystique du pancréas ayantété éliminée). De plus, il existait chez les sept enfants,un terrain atopique familial certain.

Tous les sept présentaient des signes radiologiques pulmonaires à type d'infiltration localisée ou diffuse, épaississement pleural, adénopathie hilaire, image réticulaire, en proportion variable, mais tous les clichés étaient anormaux. Six enfants avaient 8 % d'éosinophilie ou plus; et six sur sept,une anémie hypochrome.

L'évolution clinique de ces enfants montra quatre hémoptysies avec présence de sidérophages dans le produit d'aspiration bronchique et gastrique et à la biopsie pulmonaire : des dépôts de fer intracellulaire chez l'un d'entre eux. La suppression du lait du régime entraîna la disparition des symptômes, sa réintroduction ultérieure provoqua chez trois de ces malades une reprise des symptômes. Les autres devinrent tolérants à l'âge de I4, 2I et 30 mois.

La présence d'hémosidérose pulmonaire dans certains cas d'allergie au lait décrites par Heiner, serait compatible avec une réaction type Arthus siégeant au niveau des poumons (I9) ou à des réactions cells-mediated.(Freier et Kletter)

En I966, dans sa thèse à propos d'une observation, Plicque (49) étudie le seul cas français d'HPI, au régime sans lait depuis I963, et chez qui deux interruptions du régime se sont soldées par des rechutes : la première anémique sans signes respiratoires, la seconde anémique avec hémoptysie. ( Le même fait a été observé,chez un jeune homme deI8 ans,atteint d'HPI suivi par leDr Canet ,pédiâtre, puis le Dr Hirsh, pneumologue, au CHIC de Créteil, mis au régime sans lait et qui, lors de la prise d'un caramel au lait a eu une hémoptysie. Malheureusement nous n'avons pas pu faire de R.A.S.T sur le sérum de ce sujet.)

En I97C, Archer (I) publie le cas d'une enfant âgée de I5 mois atteinte d'hémosidérose pulmonaire idiopathique dont les symptômes avaient commencé à l'âge de 8 mois. Bien que les tests immunologiques les IDR, les précipitines anti-lait du sérum soient négatifs, l'enfant fut mise à un régime sans lait. Neuf mois après elle allait parfaitement bien. Jusqu'à ce que, confiée à une nourrice, survienne une légère hémoptysie due à l'administration probable de lait. Après dix-huit mois de recul, l'auteur trouve le résultat clinique satisfaisant et suggère que cette thérapeutique (exclusion du lait du régime) pourrait être envisagée, même si l'allergie au lait de vache n'est pas mise en évidence comme étiologie d'une HPI.

Ainsi, la possibilité de sensibilisation de l'arbre respiratoire aux protéines du lait de vache lors de fausses routes ou,d'inhalation lors de vomissements répétés peut expliquer que l'allergie au lait ait été rendue responsable de certaines morts subites par choc anaphylactique, ou d'hémosidéroses pulmonaires par lésions vasculaires locales dues aux complexes antigènes-anticorps, avec trappage et destruction des hématies favorisant le dépôt de fer au niveau pulmonaire. Nous verrons au chapitre :"mode d'action des IgE"que ce mécanisme peut être expliqué de cette façon en effet.

## 5/ INCIDENCE DE L'ALLERGIE ET DE L'INTOLERANCE AU LAIT DE VACHE.

L'incidence actuelle des allergies et intolérances au lait de vache est difficile à déterminer, car les séries de cas étudiés sont préalablement sélectionnés.
Certaines séries sont faites d'enfants considérés comme étant non allergiques car ils ne présentent aucun signe majeur de l'allergie tel qu'eczéma, asthme, rhume des foins ou urticaire; alors que d'autres séries sont faites de patients ayant ces signes majeurs d'atopie. Ainsi, Clein estime l'incidence à 6 % selon sa pratique pédiâtrique (I2).

Pour Collins et Williams (I4) la variation de cette incidence suivant les nombreux rapports publiés est de moins de 0,I % à 30 %.

Spies (63) faisant référence aux mêmes statistiques, y ajoute cependant quatre groupes désignés comme "enfants tout venant" où l'incidence tombe à moins de 0,I à 7 %.(Notemment dans un groupe dénommé "nourrissons bien portants" l'incidence fut de I % .

Cette importante variation montre les difficultés diagnostiques qui existent pour la sélection des groupes.

En conclusion, nous prendrons comme référence l'incidence suggérée dans l'étude de Freier et Kletter (I9) d'environ 0,5 %. Celle notée aux Etats-Unis étant de I % en I957, d'après Backmann et Dees.

## 6/ EVOLUTION DE L'ALLERGIE ET DE L'INTOLERANCE AU LAIT.

Comme nous l'avons vu, l'allergie ou l'intolérance spécifique au lait de vache peut apparaître dès la naissance, mais le plus souvent elle n'apparaît qu'après une période de sensibilisation variable. Le développement optimum des antidorps anti-protéines du lait ne survenant qu'entre la troisième et la cinquième semaine suivant le début de l'absorption du lait de vache. Malgrè la gravité des formes avec choc anaphylactique, qui n'entraînent cependant que rarement l'issue fatale, dans la majorité des cas, l'intolérance au lait disparaît avec l'âge (58) contrairement à la maladie coeliaque qui est une intolérance définitive au gluten.

Dans l'étude de Despres (I6), I4 cas sur I5 sont considérés comme guéris à l'âge de I8 mois; le quinzième ayant gardé des troubles digestifs jusqu'à l'âge de trois ans et demi. L'auteur affirme que : " La tolérance s'améliore en fonction de l'âge, le sujet se rapprochant entre dix et dix-huit mois de la période de guérison spontanée."

Pour Collins -Williams, Freier et Kletter, Spies également,

l'allergie au lait disparaît avant l'âge de deux ans.

Pour Roy, Thieffry et Charlas, Savilhati : dans la quasi totalité des cas, l'intolérance transitoire au lait de vache disparaît entre l'âge de sept mois et deux ans.

L'étude de Clein (I2) en I958, apportait une répartition précise de cette évolution : - 80 % d'enfants sont guéris vers un an
- 95 % vers deux ans
- 97,5 % vers six ans
- seuls 2,5 % sont encore sensibles au lait de vache après six ans.

Mais Clein comme Despres notent que 80 % de ces enfants, bien que guéris de leurs troubles digestifs, restent des sujets allergiques au sens large du terme avec infections des voies aeriennes supérieures récidivantes, eczéma, asthme avant d'atteindre l'âge de la puberté.

L'explication possible de ce phénomène réside sans doute, au niveau de l'immunologie générale de ces enfants et plus précisement au niveau de la production des immunoglobulines locales des tractus digestifs et respiratoire : les IgA.(cf le paragraphe " résultats normaux et pathologiques des IgE sériques")

## 7/ COMPOSITION DU LAIT DE VACHE.

Les facteurs nocifs, responsables de l'allergie au lait sont les protéines, reconnues comme étrangères par l'organisme de l'enfant.

### I - Composition protéique du lait de vache.

L'origine des protéines du lait est double :

- l'une mammaire : ce sont les protéines sécrétées par la glande comprenant Caséine, β lactoglobuline et α lactalbumine.
- l'autre est sérique : ce sont les protéines filtrées à partir du sérum, comprenant sérumalbumine et gammaglobulines.

Ces protéines peuvent - être divisées en deux groupes en fonction de laur solubilité en milieu acide :

- les caséines qui précipitent en milieu acide pH= 4,6 .

Ce groupe est hétérogène comprenant de nombreux composants parmi lesquels les $\alpha$ caséines et $\beta$ caséines

- le lactosérum ou protéines solubles du lait de vache, contenant des albumines dont la sérumalbumine et l'$\alpha$ lactalbumine et des globulines mais aussi des protéases, peptones, enzymes etc...

Les concentrations dans le lait des cinq protéines principales, parmi les I4 à 2I protéines dénombrées par méthode immuno-électrophorétique, sont :

- Caséines = 2,5 g/I00ml de lait
- $\beta$ lactoglobuline = 0,3 g/ I00 ml de lait
- $\alpha$ lactalbumine = 0,07 g/ I00 ml " "
- Serumalbumine bovine = 0,03 g/ I00ml " " (SAB)
- Immunoglobulines = 0,06 g/ I00ml " "

Le pourcentage de ces différentes fractions étant donc :

- Caséines = 60 % des protéines du lait
- $\beta$ lactoglobuline = II % " " "
- $\alpha$ lactalbumine = 2,4 % " " " (53).

2 - Pouvoir allergisant de ces protéines.

Hanson et Johanson (29) ont montré que douze à quatorze antigènes pouvaient être séparés dans le lait de vache par immunoélectrophorèse. Le colostrum venant du sérum sanguin en contient plus encore. Toutes ces fractions peuvent être séparées les unes des autres par des techniques de chromatographie et de précipitation. Quelques unes telles la $\beta$ lactoglobuline et l'$\alpha$ lactalbumine peuvent être purifiées par précipitation et solubilisation successives et répétées, et obtenues sous forme cristallisée raisonnablement pure pour être utilisée dans les tests de tolérance.

Une chose importante est à noter : la $\beta$ lactoglobuline n'est pas

retrouvée dans le lait humain, et est, d'après de nombreux auteurs la plus allergisante donc la plus fréquemment en cause dans les sensibilités au lait de vache.(Freier, Kletter; Roy; Polonovski; Ratner; Spies; Weill; Despres; Collins,Williams).
Seuls, Cole & Dees,utilisant des techniques semblables à celles de Ratner, attribuent l'effet le plus allergisant à l'$\alpha$ lactalbumine. Goldman (24) affirme quand à lui, que la $\beta$lactoglobuline n'est pas plus fréquemment toxique que les autres protéines testées : caséine, $\alpha$ lactalbumine, BSA chez 45 enfants prouvés sensibles au lait.

Au second plan après la $\beta$lactoglobuline, l'$\alpha$ lactalbumine semble avoir le pouvoir le plus allergisant; ensuite viennent les caséines et à un degré bien moindre la sérum albumine bovine. (Spies et POlonovski). Alors que Ratner trouve une incidence des réactions pour la caséine égale à 60 % donc après les réactions dues à la $\beta$ lactoglobuline = 62 %, mais avant celles dues à l'$\alpha$ lactalbumine égales à 53 % et celles dues à la B.S.A. égales à 52 %.

3 - Dénaturation de ces principales protéines.

Il est sûr que la chaleur diminue l'allergénicité du lait de vache;
a) Chauffée à ébullition, la sérum albumine bovine est la plus sensible à la chaleur; l'$\alpha$ lactalbumine n'est plus allergisante également, par contre la $\beta$lactoglobuline garde ses propriétés sensibilisantes ainsi que l'$\alpha$ caséine.(Ratner).
Saperstein (56) en reprenant les travaux de Ratner, trouva des réponses anaphylactiques indiquant un certain pouvoir allergisant des $\alpha$lactalbumine et $\beta$lactoglobuline restantes, même si une plus grande quantité de produit est nécéssaire pour provoquer la réponse. De même ses travaux sur le lait évaporé et anti-sérum anti $\alpha$lactalbumine et $\beta$lactoglobuline ont montré l'existence de tests précipitines positifs dans certains cas, négatifs dans d'autres. Ceci indiquant le manque d'uniformité dans la destruction des protéines thermolabiles

b) Par évaporation : les trois protéines allergisantes essentielles, lactalbumine, lactoglobuline et caséines conservent leur pouvoir. Donc, le lait dénaturé par la chaleur ou évaporé n'est pas un substitut valable dans les allergies au lait.

- Résumé des caractéristiques des trois protéines majeures du lait de vache -

| | ∝ lactalbumine | β lactoglobuline | ∝ caséine |
|---|---|---|---|
| effet de la chaleur | thermolabile largement dénaturée | partiellement dénaturée | thermostable dénaturation négligeable la + stable |
| Allergénicité | | la plus grande | |
| état dans les laits évaporés commercialisés | largement mais non toujours complètement dénaturée | partiellement dénaturée | négligeable |
| cross réaction avec le lait de chèvre | définitive | définitive | les 2 protéines sont tout à fait semblables mais non identiques. |

c) Les produits de l'hydrolyse par la pepsine des protéines du lait. Après action des enzymes protéolytiques du tube digestif et notamment de la pepsine, il se produit un changement biochimique des composants du lait avec création de nouvelles protéines dont le pouvoir antigènique est différent de la substance mère. Ces protéines sont retrouvées dans le dyalysat de l'hydrolyse de huit minutes par la pepsine de chacune des quatre protéines principales du lait : β lactoglobuline, ∝ lactalbumine, caséine etB.S.A.

Les enfants peuvent donc se sensibiliser aux antigènes du lait n'existant pas dans le lait non altéré.

Dans l'étude de Spies (63), par six hydrolyses de huit minutes successives, 90 % de la β lactoglobuline furent coupés en fragments ayant un poids moléculaire de I2000 ou moins.

La recherche de la présence de nouveaux antigènes par l'analyse par diffusion sur gel et le Schultz-Dale montra l'existence de huit nouveaux antigènes. ( Par extrapolation, le lait contenant de I4 à 2I protéines antigéniquement différentes, le système immunitaire de l'homme serait exposé à plus de I00 nouveaux antigènes ayant tous un potentiel allergénique lors de l'ingestion orale de lait)

Ces résultats pourraient expliquer pourquoi le lait, dans de nombreux cas, ne donne pas de réaction cutanée sur des personnes présentant une réponse allergique immédiate lors de l'ingestion de la nourriture; ces personnes étant probablement sensibilisées à ces nouveaux antigènes libérés par la pepsine de l'estomac pendant la digestion.( Ces nouveaux antigènes pouvant être retrouvés après seulement un, deux et quatre minutes d'hydrolyse peptique des protéines du lait total).(63)

Cependant, les propriétés sensibilisantes de ces nouveaux antigènes sont encore inconnues.

---

# - III - LES IMMUNOGLOBULINES E -

## I/ HISTORIQUE

- En I92I, PRausnitz et Kustner avaient montré que les facteurs responsables de l'allergie pouvaient être transmis passivement chez un sujet sain par le sérum d'un sujet sensibilisé, en provoquant une réaction cutanée au niveau de l'injection de l'allergène au même endroit.

- En I923, Coca et Cooke introduisirent le terme d'"Atopie" pour désigner un ensemble de maladies ayant la capacité de développer une sensibilisation rapide à des allergènes après un contact occasionnel, par exemple : l'urticaire; le rhume des foins, ou certains type d'eczéma.

- En I925, Coca et Grove donnèrent le nom de " réagines" au facteur sérique qui, par transfert passif donne des symptômes allergiques au sujet sain.

- En I967, Ishizaka, en purifiant la fraction riche en réagines, découvre une nouvelle classe d'immunoglobuline les Gamma E.
Presque simultanément, Johansson et Bennich, à Uppsala, déterminent ses caractéristiques physico-chimiques d'après une protéine myélomateuse ND, antigéniquement identique à IgE.
Il devint bientôt rapidement évident que, sous bien des aspects, les propriétés physico-chimiques de la $\gamma$E globuline étaient semblables à celles de l'Ig ND.
Des études comparatives fondées sur la diffusion sur gel et les

techniques radioimmunologiques démontrèrent que les deux protéines avaient en commun des déterminants antigéniques majeurs.

s observations furent vérifiées en I968, à la séance de travail du Centre Internationnal de Référence pour les immunoglobulines de l' O.M.S, à Lausanne.

Il fut alors reconnu que la E globuline et l'Ig ND appartenaient à la même classe d'immunoglobuline et devaient recevoir le nom d'IgE (4).

- En I969, une autre protéine myélomateuse IgE (PS) fut décrite aux Etats-Unis par Ogawa.

- En I97I, la corrélation Ig E ⟷ activité réaginique fut prouvée par fractionnement du sérum de sujets ragweed sensibles.

---

## 2/ LOCALISATION DES CELLULES ELABORANT LES IgE.

Lors d'affections des voies respiratoires allergiques, type asthme allergique ou allergie au pollen, on a réussi à mettre en évidence des concentrations d'IgE élevées dans les sécrétions nasales et les crachats, la valeur du rapport $\frac{IgE}{IgG}$ y étant bien supérieure à celle trouvée dans le sérum de ces mêmes sujets.

Les IgE semblent donc être sécrétées localement, du moins en partie. ( Ishizaka et Newcomb I970).

Des IgE ont été retrouvées dans la muqueuse des polypes nasaux chez tous les individus atteints de cette affection. Chez les sujets réaginiques ( d'après l'histoire clinique et les tests allergologiques) le taux élevé d'IgE local s'accompagne d'une élévation du taux d'IgE sériques significative; mais il a été confirmé par des méthodes e clearance que les IgE des sécrétions bronchiques, de l'urine, du colostrum et les sécrétions nasales sont produites à 90 % localement.

Des IgE ont été retrouvées dans le liquide lacrimal de conjonctivite dûe à l'allergie au pollen (II) ainsi que dans des échantillons cutanés d'allergie à la pénicilline.

La durée de vie des IgE est très courte de deux à trois jours ( Waldmann I970); ceci incite donc à penser que le nombre de cellules élaborant les IgE est bien supérieur à ce que ne laisse penser la faible concentration d'IgE retrouvée dans le sérum.

La majorité des cellules élaborant des IgE est située dans la muqueuse des voies respiratoires, de la paroi gastro-intestinale et dans les ganglions lymphatiques régionauxdes bronches et du péritoine ce qui renforce l'hypothèse d'une synthèse locale des IgE et d'une participation à des phénomènes allergiques (33) (36)

- tableau de la distribution des cellules élaborant les IgE dans les tissus lymphoïdes -

| | Plasmocytes | Centre germinatif |
|---|---|---|
| Amygdales | ++++ | +++ |
| Glanglions satellites | ++++ | +++ |
| Muqueuse respiratoire | ++ | +- |
| Muqueuse gastro-intestinale | ++ | +- |
| Ganglions sous cutanés | +- | - |

Les cellules formant les IgE sont donc plus nombreuses au niveau des muqueuses respiratoire et gastro-intestinale et de leurs systèmes ganglionnaires satellites. Récemment en effet, le diagnostic d'allergie au lait de vache a pu être posé sur l'élévation locale du taux d'IgE et de plasmocytes à IgE à la biopsie du grèle. (4I)(59)(44).

L'IgE reste donc un composant mineur des protéines sériques.

## 3/ STRUCTURE DES IgE

Les immunoglobulines E sont des glycoprotéines possédant la structure générale à quatre chaînes des immunoglobulines, avec deux chaînes lourdes ($\varepsilon$) et deux chaînes $\lambda$ liées par des ponts disulfures. Les propriétés physicochimiques légèrement différentes ont été déterminées à partir des paraprotéines ND et PS.

Le poids moléculaire est de I80 000 environ

IgE ND : poids moléculaire= I80000 ± 3000
poids moléculaire des chaînes = 22500 ± 300
poids moléculaire des chaînes = 75000

IgE PS : poids moléculaire des chaînes =69750 ± 800
poids moléculaire = I84 500 ± I500

La différence essentielle entre les deux paraprotéines IgE se situe dans la composition des acides aminés: l'IgE(PS) possède plus d'acides aminés hydrophobes et moins d'acides aminés benzéniques que l'IgE (ND) surtout sur les chaînes lourdes.

Le pourcentage de groupements carboxyliques est élevé II % (34)

La constante de sédimentation est de 8,2 S

La mobilité électrophorétique est la même que les gamma I globulines.

L'action de la papaïne (43) donne pour les deux IgE (ND etPS) les fragments Fab et Fc.

Pour l'IgE (PS) Fab = 49000
Fc = 94000
coefficient de sédimentation :3,4 et 5,I

Pour l'IgE (ND) Fc = 98000

Les déterminants antigéniques $\varepsilon_1$ et $\varepsilon_2$ thermolabiles à 56°c pendant une demi-heure, sont liés au fragment Fc qui ne possède aucune chaîne $\lambda$.

Le fragment Fc est essentiel pour la fonction des anticorps réaginiques.

c'est-à-dire la présence d'un site de fixation au mastocyte.
En faisant agir une deuxième fois la papaïne, on obtient un fragment Fc' avec disparition des déterminants . Après traitement par la pepsine on obtient de grands fragments F(ab)'2 qui ne possèdent comme Fc' que les déterminants (= 2Fab + portion Fc)n'ayant pas d'action biologique.
Des différences allotypiques ontété découvertes entre IgE (ND) et IgE (PS) en technique d'immunodiffusion double. Ces différences se retrouvent vraisemblablement sur le fragment Fd (47).

## 4/ METABOLISME - MECANISME D'ACTION ET ROLE DES IgE

### I - Formation des IgE .

Cette formation des IgE correspond à la sensibilisation. L'antigène est phagocyté par un macrophage responsable de l'information lymphocytaire; à la suite de cette information, la formation de plasmocytes se produit aboutissant à l'élaboration d'IgE spécifiques.
Les cellules élaborant les IgE prédominent dans la muqueuse respiratoire gastro-intestinale et dans les ganglions lymphatiques avoisinants. Cette distribution suggère que les anticorps IgE sont formés localement dans les organes et sont liés à l'origine des troubles allergiques. En effet, contrairement aux autres immunoglobulines dont les concentrations plasmatiques varient de I à IO microgrammes (39), les IgE plasmatiques de sujets normaux ont un taux sérique de 0,3 microgramme par ml en moyenne; ce qui laisse donc bien à penser qu'il s'agit d'une immunoglobuline essentiellement " cellulaire ".
Statistiquement, un taux significativement élevé d'IgE est retrouvé dans le sérum de patients ayant un asthme allergique ou une fièvre des foins (36), cependant, de nombreux malades allergiques ont un taux normal d'IgE sériques, ce qui n'exclue pas l'existence de

troubles atopiques.

La demi- vie des IgE est d'environ deux jours, comparée à celle des IgG de vingt cinq jours, cette demi-vie courte laisse à penser que les anticorps IgE sont fabriqués continuellement chez les malades allergiques et que cette fabrication est bien supérieure localement à ce que nous pouvons observer par leur taux sérique.

Chez l'homme et le singe, L'IgE possède un grand pouvoir de sensibilisation cutanée explorée par le test de Praussnitz - Küstner.

Les anticorps IgE anti-ragweed et IgG ont des propriétés hémagglutinantes comparables en présence de globules rouges fixant l'antigène (ragweed)(30).

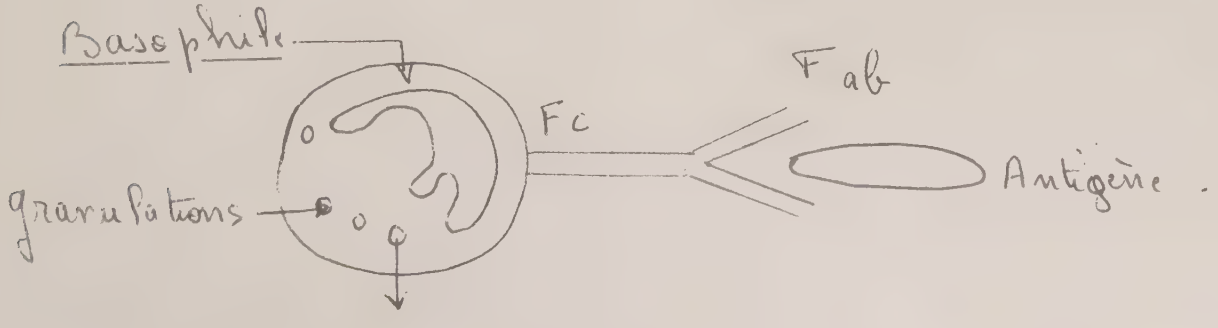
Ce sont des réagines bivalentes ne fixant pas le complément.

Mécanisme d'action :

L'IgE est un anticorps adhérent. Elle se fixe sur une cellule cible : mastocyte tissulaire ou basophiles sanguins, par son fragment Fc le fragment Fab étant vers l'extérieur. Cette fixation peut durer des semaines ou des mois. La rencontre avec l'antigène spécifique provoque la libération par les mastocytes et les basophiles de médiateurs chimiques, l'histamine notamment.

NB : Il est à noter que la présence de mastocytes est prédominante au niveau du péritoine, de la peau et des bronches.

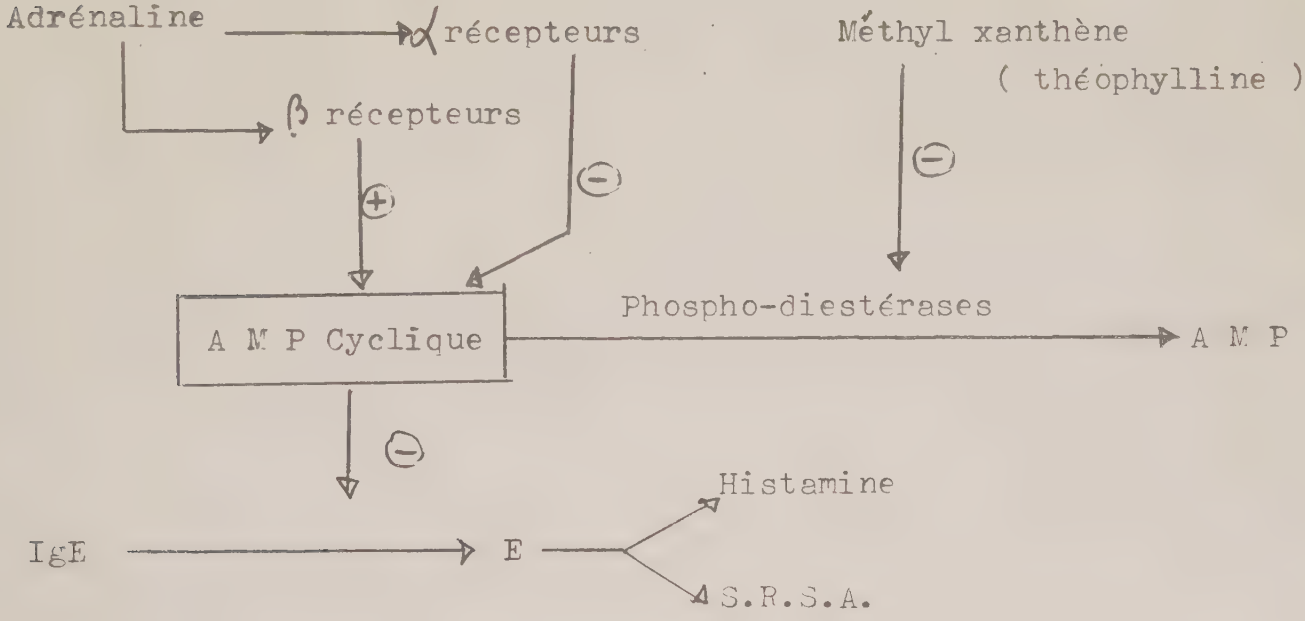
L'IgE myélomateuse marquée se fixe sur le basophile et le mastocyte, l'anti-IgE (ou antigène) se fixe sur le fragment Fab de l'IgE.



Lors de la rencontre du mastocyte (ou du basophile) ayant fixé l'IgE et de l'antigène, il se produit une dégranulation du polynucléaire basophile ou du mastocyte qui libère ainsi des substances provoquant au niveau de la peau par exemple des papulles urticariennes.
La dégranulation du leucocyte libère de l'histamine.
La fixation de l'allergène à l'IgE fixé sur la cellule cible provoque une modification de la conformation du fragment Fc de la molécule d'IgE. Cette transformation est elle- même à l'origine de réactions enzymatiques ( action phospholipasique ) entraînant des modifications membranaires qui provoquent la libération de substances vasoactives.

Rôle de l'AMPcyclique sur la dégranulation des basophiles et des mastocytes.

Un abaissement du taux cellulaire d'AMPcyclique commande la libération d'histamine. Une augmentation de ce taux cellulaire l'inhibe.




Donc la théophylline, l'aminophylline, inhibant la C.AMP Phosphodyle diestérase augmentent le taux d'APM cyclique intra-cellulaire et protègent contre les effets IgE

- les β mimétiques et α bloquants ont le même effet.

- les bloquants diminuent le taux cellulaire d'AMPcyclique, donc favorisent l'action IgE (ex : apparition d'une crise d'asthme).

Les médiateurs libérés.

Ce sont : l'histamine, la sérotonine, la S.R.S. A (ou slow reactive substance of anaphylaxie) et les kinines.

La dynamique de cette action de l'IgE nécessite plusieurs éléments;

Ishizaka (76) dans son étude a montré que l'anti-IgE et ses fragments F (ab')2 dimères (obtenus par digestion peptique des anticorps) provoquent tous deux une libération d'histamine et la production de SRS.A par le poumon de singe, alors que le fragment F (ab') monomère (obtenu par réduction et alkylation du dimère F (ab')2) ne le peut pas. Deux conclusions en étaient tirées :

- la première était que le complément n'était pas essentiel dans la réaction car les fragments F (ab')2 n'ayant pas d'activité fixant le complément, permettent la libération de médiateurs chimiques.

- la seconde était que l'existence de ce type d'allergie par F(ab')2 mais non par le fragment monomère F (ab') indique que l'existence de deux molécules d'IgE fixées sur leurs cellules cibles couplées à l'anti-IgE est nécéssaire pour provoquer la réaction.

De plus l'intensité des réactions cutanées est différente selon les valeurs du rapport $\frac{\text{antigène}}{\text{anticorps}}$ dans le mélange.

Le taux optimum est de deux anticorps ou plus pour un antigène. Il y aurait, lorsque les complexes antigène - anticopps sont très proches, une modification structurale des anticorps IgE ce qui permettrait d'engager l'induction de l'activité biologique des IgE.

Hypothèse sur le rôle des IgE :

Benveniste en 1973 a émis une hypothèse sur le rôle des IgE, à la suite de son étude sur la maladie aigüe à immuns complexes expérimentale du lapin. Au cours de cette maladie, l'antigène circulant provoque la formation d'anticorps IgG et IgE. Les anticorps IgG se combinent à l'antigène en excès pour former des immuns complexes. Les anticorps IgE se fixent sur les basophiles et mastocytes et en présence de l'antigène provoquent la libération d'histamine et d'un P.A.F. (platelet-activating-factor). Le P.A.F. provoque à son tour la libération d'histamine des plaquettes. Histamine et P.A.F. provoquent une augmentation de la vasoperméabilité permettant aux immuns complexes d'être retenus le long de la membrane basale des vaisseaux. Ce passage de complexes à travers la paroi vasculaire semble nécéssiter la présence d'un mécanisme de déclenchement de type anaphylactique impliquant l'IgE et les basophiles sanguins.

Correspondance chez l'homme : - Une substance ayant toutes les caractéristiques connues de P.A.F. a été extraite de préparations leucocytaires humaines.

- In vitro, une préparation de leucocytes de malades allergiques, en présence d'allergène a déclenché l'agglutination de plaquettes de lapin. Donc, à coté de l'histamine, les basophiles humains sensibilisés, libèrent un autre facteur capable d'agglutiner les plaquettes de lapin.

- A coté de l'histamine un autre médiateur de l'anaphylaxie serait la SRS.A pour le mastocyte des basophiles circulants.

L'hypothèse qui est déduite de cette expérience est la suivante: Toutes les immunoglobulines ont un rôle défini dans la défense de l'intégrité de l'organisme. Seules l'IgE ne paraît avoir qu'un rôle néfaste. D'après l'étude précédente, l'IgE serait responsable de

l'élimination immunologique de nos propres protéines altérées, vieillies qui devenues " non-self " auraient pu déclencher la production d'anticorps IgG.

En 1974, Benveniste complétait son étude chez la souris (7);l'IgE est la première immunoglobuline produite mais serait immédiatement court-circuitée par des cellules thymiques "T cells repressors".

L'IgE pourrait donc être le premier système impliqué dans les manifestations d'hypersensibilité immédiate locale, qui ne seraient que l'exacerbation d'un phénomène quotidien : production d'IgE dès qu'une protéine étrangère est arrivée au contact des cellules sensibles.

Ce système provoquerait l'action d'anticorps à haute affinité, permettant l'élimination de l'antigène, avant qu'il n'atteigne des taux réveillant le système IgM - IgG - Complément.

Les manifestations spontanées d'hypersensibilité telles les allergies humaines seraient des dysfonctionnements provoqués par l'exagération d'un système normal de défense.

Possibilités thérapeutiques.

a) La désensibilisation ; elle entraîne l'apparition d'anticorps bloquants IgG, qui viennent capter les antigènes.

b) Action sur le médiateur ?

- antihistaminiques
- antisérotonine

c) Action sur la perméabilité cellulaire;

Le disodiumcromoglycate stabilisé (Lomudal) la membrane en modifiant le taux d'AMP cyclique empêchant ainsi la dégranulation. Des essais thérapeutiques ont été faits (Kuzenko 1975) (14) ayant permis après quatre à cinq jours de traitement, la réintroduction du lait dans le régime d'enfants cliniquement atteints d'allergie au lait évidente

d) Action sur l'AMPcyclique ?

---

## 5/ METHODES DE DOSAGE DES IgE

Le faible taux des IgE sériques chez le sujet sain rend leur dosage difficile; ce qui explique les nombreuses méthodes qui ont été employées.

A - Dosage des IgE Sériques Totales.

1 - En 1951, Kallos et Diffour employèrent l' Hémagglutination passive. Les hématies tannées de mouton, après fixation à l'allergène sont agglutinées par le sérum du sujet allergique.
Les résultats de cette technique sont discutés, mais surtout, cette méthode n'est pas sensible, la limite inférieure de la zone de sensibilité est proche des taux élevés d'IgE existant chez les sujets allergiques.

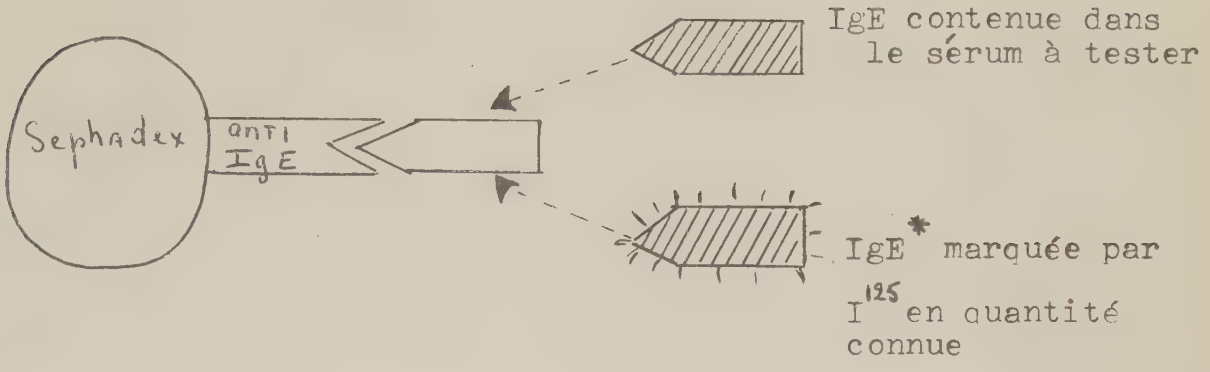
2 - En 1965, Mancini propose la technique de diffusion sur gel ou diffusion radiale simple. Cette technique ne peut mettre en évidence que des concentrations supérieures à 0,6 microgramme par ml d'IgE.

3 - En 1969, Rowe et Wood utilisèrent le radio-single-radial-diffusion test ou RSRD. Il s'agit d'une modification de la méthode de Mancini par introduction d'un sérum de lapin marqué par l'iode I25 anti IgG de mouton, anti IgE humaine. Cette méthode permet d'atteindre une sensibilité de 40 nanogrammes par ml.

4 - En 1972, Arbesman et Ito appliquent une méthode simplifiée du R.S.R.D. anti-sérum de chèvre (marqué)-anti-IgE humaine, incorporé dans la plaque d'Agar. Cette méthode mesure jusqu'à 20 microgrammes/litre.

5 - Le R.I.S.T. ( radio-immuno-sorbant-test)
Il s'agit d'un dosage radio-immunologique en phase solide. Les anticorps anti-IgE sont adsorbés sur des particules de séphadex, le bromacétyl cellulose ou de dextran.
La concentration en IgE dans l'échantillon à doser est évaluée par

compétition avec une quantité connue d'IgE marquées, pour les sites spécifiques de l'anti-IgE.




On détermine la radioactivité fixée sur les particules grâce à un compteur à scintillation. Puis on compare les résultats à ceux obtenus avec des préparations standard d'IgE de concentrations connues. La gamme standard comprend dix dilutions successives de 0 à 400 UI/ml. Ce qui permet d'établir la courbe d'étalonnage à laquelle on se rapporte pour lire les valeurs du sérum à tester.
Cette méthode permet d'apprécier des quantités allant jusqu'au nanogramme et picogramme. Elle est donc précise, avec une limite de confiance faible de +- IO %. (Actuellement commercialisée par les laboratoires Pharmacia : "test Phadebas" livré avec les réactifs standardisés prêts à l'emploi.)

B - Dosage des IgE Spécifiques.

Par le Radio-Allergo-Sorbant-Test. (cf :le chapitre suivant).

## 6/ VALEURS NORMALES ET PATHOLOGIQUES DES IgE

## RELATION : IgA - IgE

## HYPOTHESES.

### I - Les valeurs normales des IgE sériques.

Les taux sériques normaux chez l'adulte sont extrêmement faibles. Les concentrations moyennes mentionnées dans une étude de Johanson (40) sont d'environ 250 nanogrammes pour Iml avec des limites de confiance à 95 % de 60 à I000 nanogrammes par ml; et dans une autre étude, avec des limites de confiance à 94 % de 6 à 780 nanogrammes par ml (23), la moyenne étant à I80 nanogrammes par ml.

a) Chez le Nouveau-né.

- Centifanto (II) estime la moyenne à 36,3ng/ml avec des extrêmes entre I6 et 97,5 ng/ml
- Bazaral (2) estime lui, la moyenne à 2,I U/ml

(où :I U/ml = 2,42 ng ; soit I ng = 0,4I3 U )

50 % des nouveaux-nés ayant une concentration d'IgE inférieure à I,5 U/ml.

b) Chez l'enfant de I mois I/2 à 5 mois.

- Centifanto estime la moyenne à 60 ng/ml
- Bazaral estime que le taux normal à 6 semaines est de 5,5 U/ml

c) Chez l'enfant de I à 5 ans.

- Johansson estime le taux moyen des IgE à I60 +- II6 avec des extrêmes de 50 à 540.

Dans le service de pédiâtrie du C.H.I.C. de Créteil, les valeurs moyennes suivantes sont prises pour référence avec une limite de confiance à IO % :

- sang du cordon = 2,I U/ml
- à un mois = 5,5 U/ml
- à un an = 20 U/ml
- à DIX ans = 60 U/ml

Avec la notion de facilité suivante, que chez l'enfant tout taux d'IgE sériques inférieur à IOO U/ml est considéré comme normal. (Ce taux normal chez l'adulte étant de I50 U/ml)
Les IgE maternelles ne pouvant pas traverser la barrière placentaire, ( en effet il n'y a aucune corrélation entre taux sérique maternel et taux du nouveau-né) ce taux très faible 2,I U/ml au niveau du sang du cordon correspond aux IgE synthétisées par le foetus.(2)
Les IgE n'atteignent leur taux optimum qu'à l'âge de quinze ans où alors, celui-ci est égal au taux de l'adulte.(34).

- En pathologie

Dans l'étude effectuée par mademoiselle Galland (20) sur les dossiers d'enfants hospitalisés dans les services de Mr le Pr Polonovski et du Docteur Lajouanine : Sur 29 enfants présentant des manifestations cliniques d'ordre dermatologique tels qu'eczema, urticaire, éruptions, oedème de Quincke, purpura rhumatoïde, 22 ont des taux d'IgE élevés (allant de I20 à plus de 4000 U/ml). Ce qui représente un pourcentage de 76 % d'IgE élevées chez ces malades.

Sur 74 enfants présentant des manifestations respiratoires et ORL; 42 ont un taux sérique augmenté, soit 57 % d'entre eux.

Sur 62 enfants présentant des manifestations digestives ou une hypotrophie staturo-pondérale 26 avaient des IgE élevées soit 42 % d'entre eux. ( cf les tableaux suivants)
La première conclusion qui semble se dégager de l'étude de ces différents groupes d'enfants est que : les manifestations d'ordre digestif s'accompagnent moins souvent de taux sériques d'IgE élevés que lors de manifestations respiratoires ou cutanées.

(20) INTOLERANCES AU LAIT DE VACHE

TROUBLES DIGESTIFS

HYPOTROPHIE STATURO-PONDERALE.

| Nom | Diagnostic clinique | Age | Taux IgE sériques totales en U/ml |
|---|---|---|---|
| RA | Allergie au lait de vache | Ian2mois | 380 |
| MA | " " | 2mois | IO |
| RO | " " | 2ans4mois | 90 |
| RU | " " | 4mois I/2 | IO |
| VE | " " | Ian5mois | 90 |
| AR | " " | 7mois | 60 |
| AB | " " | Ian | 70 |
| SU | " " | 8mois | 260 |
| PE | " " | 5ans | I400 |
| LA | " " | 4 mois | 60 |
| CH | " " | 8 mois | 48 |
| NI | " " | 2 ans | 2I50 |
| BO | Intolérance au lait de vache | I mois | IC |
| VI | " " | 3ans8mois | 70 |
| MA | " " | 3ansI/2 | IO |
| BL | " " | 5 mois | 40 |
| BE | " " | 2 mois | 40 |
| DU | " " | Ian4mois | 360 |
| SE | " " | ICmois | I75 |
| ME | " " | 4 mois | I8 |
| WA | " " | 6 mois | 40 |
| CA | " " | 6 mois | <IO |
| LA | " " | I an | 30 |
| BE | " " | 4 ans | I30 |
| FO | Diarrhée chronique | 4 mois | I70 |

| Nom | Diagnostic clinique | Age | Taux IgE sériques totales en U/ml |
|---|---|---|---|
| GU | Diarrhée chronique | 8 mois | I00 |
| RE | " " | 2 ans | 37 |
| DA | " " | I7 mois | 65 |
| RO | " " | 4 ans | I50 |
| BA | " " | 8 mois | I0 |
| BE | " " | 8 mois | I400 |
| TE | " " | 8 mois | I2 |
| CA | " " | I8 mois | I0 |
| DI | " " | 2 mois | I4 |
| C | Colite | I an | I20 |
| AD | Entéro-colite inflam--matoire | 8 mois | I0 |
| BO | Entéro-colite grave | 7 mois | I0 |
| DO | " " | I an | 40 |
| BI | Troubles digestifs | 3 mois | I8 |
| BE | " " | I0 mois | 55 |
| GE | Diarrhée + bronchite asthmatiforme | I an | 800 |
| OL | Diarrhée + rhino-pharyngite | 7 mois | <I0 |
| RO | " " | 2ansI/2 | I8 |
| SO | " " | 2ans | I40 |
| LE | Diarrhée + infection urinaire | 6 mois | I00 |
| | Diarrhée + vomissements | 2moisI/2 | 50 |
| TR | Diérrhée + eczéma | IanI/2 | 200 |
| BI | Diarrhée + hepato-splénomegalie | 2 ans | I800 |
| SW | Diarrhée + Déficit en IgA | 3ansIImois | 40 |
| BO | Diarrhée + déficit en IgG | 3 ans | 360 |
| GO | Diarrhée + deficit immunitaire | 2 ans | 70 |

| Nom | Diagnostic clinique | Age | taux IgE sériques totales en U/ml |
|---|---|---|---|
| CR | Colite + déficit en IgA | 7 mois | 550 |
| CO | Syndrome abdominal | I2 mois | 600 |
| RA | Diarrhée chronique non dûe au lait | 2 mois | I0 |
| LI | Entérocolite non spécifique | I4 mois | 250 |
| JA | Diarrhée chronique secondaire salmonellose | 4 mois | 32 |
| PI | Diarrhée mécanique | Ian4mois | 20 |
| BE | Hypotrophie staturo-pondérale | 5 mois | I2 |
| BL | " " par malnutrition | 6 mois | 600 |
| QU | " " par retard affectif | 27 mois | 225 |
| GE | " " " | 2 ans | I20 |
| BE | " " " | I8 mois | I0 |

Au total : Le taux des IgE sériques est augmenté dans :

- -6/I2 allergies au lait
- -3/I2 intolérances transitoires
- -I4/33 troubles digestifs
- -3/5 hypotrophies staturo-pondérales.

---

3 - Relation IgA - IgE

Intéressante est l'étude des déficits immunitaires et principalement le déficit en immunoglobulines A

Dans l'étude clinique précédante (20), quatre cas sur sept déficits en IgA avaient des IgE élevées.

D'après Polmar (50), il existe une association entre la présence d'IgE et l'existence de troubles respiratoires chez des patients ayant un

déficit isolé en IgA. Chez ces derniers en effet, il semble qu'en l'absence de sécrétion locale d'anticorps IgA, la synthèse d'IgE puisse se faire de façon excessive par une stimulation dûe à des bactéries virus ou autres antigènes. Le manque de régulation de cette flore due à la baisse de sécrétion d'IgA locale, permettrait la survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate et excessive par libération d'histamine et autres médiateurs avec congestion des muqueuses, spasme bronchique et transudation de liquide, hautement favorable à la croissance de microorganismes pathogènes et à la destruction du tissu respiratoire.

Buckley et Dees en I969 (9), partant du fait qu'il est commun de voir coexister chez les mêmes sujets une sensibilité anormale aux infections et un taux élevé de précipitines anti-lait de vache, ont fait une étude systématique de I38 sujets atteints de déficit immunitaire varié : chaque fois qu'il existait un taux élevé d'agglutination d'hématies tannées, le taux des IgA globulines était bas ou nul. Les IgA globulines contenues dans les sécrétions digestives semblent en mesure de limiter l'absorption d'antigènes alimentaires. L'absence ou le déficit partiel de ces immunoglobulines (9) permet l'apparition de précipitines anti- lait de vache.

Normalement à la naissance, les teneurs du sérum de nouveaux-nés en IgA sont très faibles; et souvent inférieures à la sensibilité de la méthode d'analyse immuno-électrophorétique.(26)(42).
Les anticorps IgA se développent plus lentement et atteignent un taux identique à celui de l'adulte vers sept mois, un an.

Le développement d'anticorps anti-lait et probablement à d'autres protéines alimentaires, apparaît ainsi être un phénomène naturel. Leur présence suggère que le système d'immunité peut jouer en partie en prévenant ou en limitant l'absorption ultérieure de protéines du lait et en neutralisant les effets généraux possibles de cet afflux de matériel antigénique (7I); ce qui rejoindrait l'hypothèse de Benveniste (6) quand au rôle possible des IgE.

L'immunoglobuline clef protégeant le tractus digestif est l'IgA (3);elle représente certainement la première ligne de défense au niveau des surfaces muqueuses (8).

Le nouveau-né est dépourvu des deux IgA, sérique et IgA de sécrétion, (60) et bien que 30 à 50 % des nouveaux-nés aient des anticorps IgG anti-protéines du lait de vache, le tractus digestif peut ne pas être prêt à manier un lourd fardeau d'antigènes et ceci en particulier lors de diarrhées, où l'ingestion d'antigènes alimentaires permet leur passage vers la circulation.

Il semblerait donc probable que la haute incidence d'allergie aux antigènes alimentaires et particulièrement aux protéines du lait de vache, soit due à l'apport de ces protéines étrangères aux enfants à des âges où ils sont incapables, sur le plan immunologique, de conserver ces protéines au niveau de la lumière intestinale.

De plus chez ces enfants descendant de parents allergiques, les larges apports de ces protéines étrangères stimulent non seulement les cellules secrétant les IgG mais aussi, chez ces enfants au terrain génétique sensible, celles secrétant les IgE avec développement probable ultérieur de troubles allergiques.

Certains de ces enfants sont susceptibles de voir disparaître leur allergie au lait à l'âge de 9 à I8 mois si l'absorption de l'antigène alimentaire en question est réduite ou, spontanément, grâce à une sécrétion croissante de l'IgA secrétoire appropriée. Pour Gerrard (2I), l'alimentation lactée maternelle jusqu'à l'âge de neuf mois, réduirait considérablement l'incidence de l'allergie alimentaire; en effet, à neuf mois le système de sécrétion des IgA de l'enfant serait suffisemment mature, l'absorption de lait de vache serait réduite à cet âge, et la stimulation de synthèse des IgE diminuée nuée.

Ceci pourrait expliquer ce que Glaser (22) affirmait dès I953 :

" L'alimentation précoce par le lait de vache prédispose au développement ultérieur des problèmes allergiques chez l'enfant." Affirmation confirmée en I972 par Polmar et en I973 par Taylor.

En conclusion : Une hypothèse séduisante est née de l'observation spontanément favorable vers la disparition des signes cliniques de ces allergies ou intolérances au lait. Cette hypothèse est fondée sur l'étude des immunoglobulines qui prédominent physiologiquement au niveau des muqueuses respiratoire et digestive : les immunoglobulines A ; en effet le nouveau-né est pratiquement dépourvu d'IgA. Le développement de cette classe d'immunoglobulines ne se faisant que progressivement au cours des premiers mois de la vie, pour atteindre un taux optimum égal à celui du sujet adulte vers l'âge de 7 mois, I an.

Une déficience physiologique permettrait d'expliquer la présence d'anticorps anti-lait chez de nombreux enfants, malades ou non, anticorps de type IgG ou IgM. Les antigènes alimentaires n'ayant pas été arrêtés au niveau intestinal par les IgA, passent par éffraction et viennent sensibiliser l'organisme.

Il a été noté d'autre part, au niveau de la muqueuse digestive (mais aussi au niveau de la muqueuse respiratoire ) la présence de cellules sécrétant une quatrième classe d'immunoglobulines les IgE : supports de l'activité réaginique.

Le rôle physiologique de ces IgE pourrait être l'élimination des antigènes avant que ceux-ci n'aient eu le temps de sensibiliser l'organisme et notemment, éviter la formation d'IgG, IgM spécifiques.

Lorsque l'enfant présente un terrain atopique, hérité de parents présentant eux-mêmes, le plus souvent des antécédents allergiques, il a plus encore que tous autre, tendance à fabriquer localement des IgE enprésence de l'antigène alimentaire. Les effets néfastes ne seraient dûs qu'à l'importance de la réaction locale ou générale, responsable des troubles cliniques.

# - IV - LE R.A.S.T. -

## ( RADIO - ALLERGO - SORBANT - TEST )

### I/ Généralités

Le diagnostic de l'allergie atopique chez des malades présentant un asthme extrinsèque, un rhume des foins ou un eczéma atopique, était fondé principalement sur des tests cutanés et des tests de provocation éffectués après une enquête nosologique minutieuse.

Ces méthodes in vivo, présentent plusieurs inconvénients :

- Variations d'un lot à l'autre des extraits d'allergènes utilisés en fonction probablement de leur activité et de leur stabilité (I8).
- Test cutané, fondé sur un critère assez subjectif influencé par des réactions non spécifiques.
- Tests de provocation enfin, non exemptés de tout risque.

Contrairement à ces méthodes, le R.A.S.T. permet in vitro le diagnostic des allergies réaginiques, par la mise en évidence d'IgE sériques spécifiques d'un allergène donné chez le malade cliniquement suspecté d'atopie vis-à-vis de cet allergène.

Une série de publications a permis de mettre en valeur l'interêt et la fiabilité du test (27)d'après des études comparant :

- le diagnostic fourni par l'interrogatoire, l'examen clinique et les tests cutanés;
- le diagnostic fourni par le R.A.S.T. seul;

- le diagnostic confirmé par les tests de provocation avec l'allergène approprié.

Ar. sman trouve avec cette méthode des résultats qu'il estime supérieurs à ceux obtenus par les tests cutanés ( Prausnitz-Küstner) ainsi qu'une excellente corrélation avec les tests de provocation respiratoire. Vervloet (69) estime également que le R.A.S.T. est le test le plus précieux parmi les tests biologiques permettant actuellement d' "étudier" un sujet présentant une allergie de type immédiat.

## 2/ PRINCIPE DU R.A.S.T.

C'est une technique de dosage radio - immunologique in vitro des IgE spécifiques circulantes. Elle a été décrite par Wide, Bennich et Johansson en 1967 (73). L'allergène étudié, préalablement couplé par une liaison covalente à un disque de cellulose, réagit avec l'IgE spécifique contenue dans le prélèvement de sang du malade.

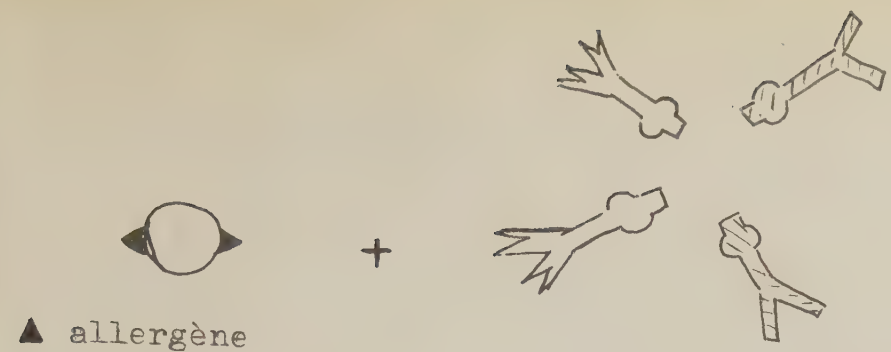
Après avoir éliminé les IgE non spécifiques par lavage, on ajoute les anti - IgE marquées, de manière à former un complexe :

[ disque - allergène - IgE spécifique - anti IgE* ]

La radioactivité de ce complexe se mesure simplement grâce à un compteur gamma. Plus le taux de radioactivité trouvé est élevé, plus la quantité d'IgE spécifiques du sérum à doser est élevée.

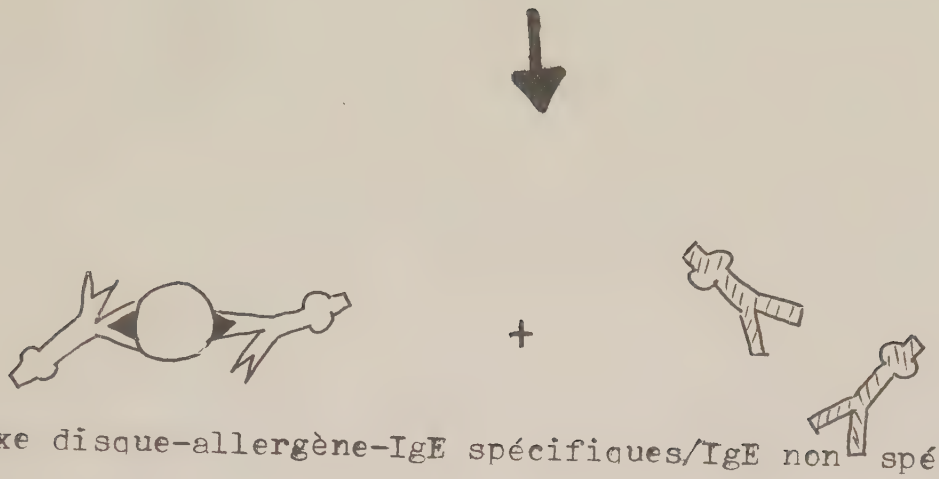
Les taux de comptage sont directement comparés aux taux de comptage obtenus avec les sérums de référence étudiés en parallèle avec les prélèvements des malades, de manière à pouvoir classer les résultats des dosages.

( cf ⟶ schéma page suivante )



▲ allergène couplé au disque

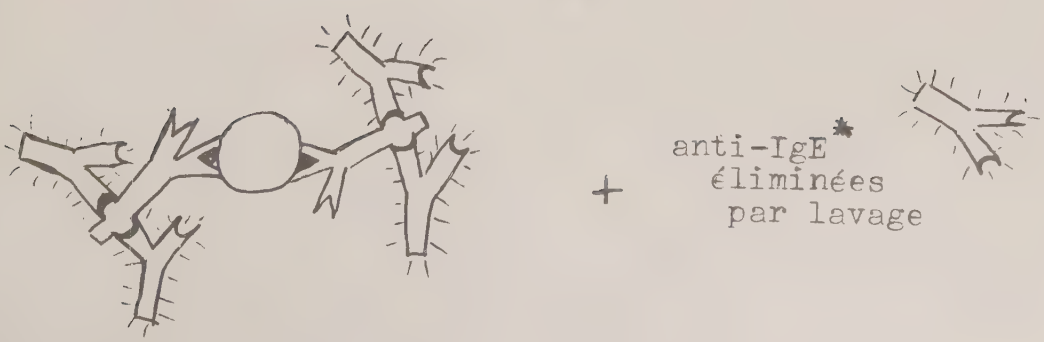
Sérum à tester contenant les IgE spécifiques de cet allergène et des IgE non spécifiques



complexe disque-allergène-IgE spécifiques/IgE non spécifiques

complexe

anti-IgE*



anti-IgE* éliminées par lavage

complexe dont-on détermine la radioactivité par compteur gamma

## 3/ EXPERIMENTATION

Le sang ( 2cc) des sujets suspects cliniquement d'allergie ou d'intolérance au lait, et le sang des sujets pris comme témoins est prélevé sans anticoagulant et mis immédiatement à +4°c, s'il ne peut être centrifugé immédiatement.
Après centrifugation, les sérums doivent être mis au congélateur à -20°c. Cette basse température empêchant la destruction des immunoglobulines E.

Les IgE totales de ces sérums sont dosées, après décongélation, par la méthode du R.I.S.T. et la recherche d'IgE spécifiques est faite par la méthode du R.A.S.T.

Dans cette étude, trente sérums d'enfants présentant une "allergie" au lait de vache sûre ou probable, ont été dosés puis testés, ainsi que quatre sérums d'enfants cliniquement atteints d'hémosidérose primitive idiopathique.

En référence nous avons étudié le sérum de :

- cinq enfants âgés de 6 mois, hospitalisés dans le service de Pédiatrie de Créteil pour des raisons diverses ( infection urinaire encéphalopathie, gâle, hypotonie, rhinopharyngite)
- trois enfants âgés de I an
- quatre enfants âgés de 3 ans
- cinq enfants âgés de six ans
- et cinq enfants âgés de I2 ans

Ces I7 enfants étant hospitalisés en service de chirurgie infantile pour des étiologies variées telles que : traumatime crânien par exemple.
Parmi ces enfants pris pour témoins, les taux sériques d'IgE totales dosés par la méthode du R.I.S.T. ont été très variables, certains présentant des taux supérieurs à 4000 U sans intolérance au lait ni évoquée, ni recherchée .

Parmi tous ces enfants, seuls 5 témoins avec des taux sériques d'IgE bas et 6 témoins avec des taux sériques d'IgE élevés ont été gardés p. l'étude par le R.A.S.T.

Donc au total : 45 sérums ont été étudiés par le R.A.S.T.

soit : - 30 sérums d'enfants atteints cliniquement d'allergie ou d'intolérance au lait
- 4 sérums d' hémosidérose pulmonaire
- 5 sérums témoins IgE basses
- 6 sérums témoins IgE élevées.

Les R.A.S.T. ont été faits à des dates successives; les premiers R.A.S.T effectués ont été réalisés selon le schéma initial décrit précédemment; c'est-à-dire que les sérums ont été testés, en double étude, vis-à-vis des protéines du lait de vache.
L'allergène étant constitué par les protéines seules du lait de vache, fixées sur les disques supports.
Parallèlement à l'étude de ces sérums à tester, la même expérimentation est faite avec des sérums témoins (A.B.C.D) livrés avec le Pharmacia R.A.S.T. Ces sérums servant de référence pour l'ensemble des allergènes pouvant être étudiés par cette méthode.

Par la suite, les laboratoires Pharmacia, trouvant la positivité de nos résultats faible, nous a conseillé une expérimentation plus précise permettant de prendre le malade pour son propre témoin.
Ainsi le sérum d'un même malade a été testé vis-à-vis de deux antigènes : - les protéines du lait de vache comme précédemment
- mais aussi la sérum-albumine humaine (SAH) fixée sur des disques supports; l'enfant n'ayant aucune raison de s'être sensibilisé préalablement à cette protéine humaine, la réponse à cet allergène peut ainsi servir de base pour apprécier la réponse à l'autre antigène en l'occurence les protéines du lait de vache.

Le rapport $= \frac{\text{taux de radioactivité avec le lait comme antigène}}{\text{taux de radioactivité avec la SAH comme antigène}}$

Ce rapport ainsi étudié a permis de considérer, comme résultats R.A.S.T. positifs, tout rapport supérieur à 3I/2. Ce rapport de 3,5 étant le seuil au delà duquel on peut considérer que les sérums étudiés sont bien porteurs d'IgE spécifiques anti-protéines du lait de vache. (Tout ceci, en fonction des sérums témoins).

La méthodologie exacte, suivie pour cette étude et surtout pour ce dosage a été la suivante :

## 4/ METHODOLOGIE

I - Préparation du tampon.

Un flacon de substance tampon lyophylisée est mis dans un bac contenant 400ml d'eau distillée de façon à ce que le pH = 7,4, puis on ajoute la solution de tween (mouillant) de 8ml et l'on place ce tampon à +4° .

2 - Préparation de l'anti-IgE* ($I^{125}$)

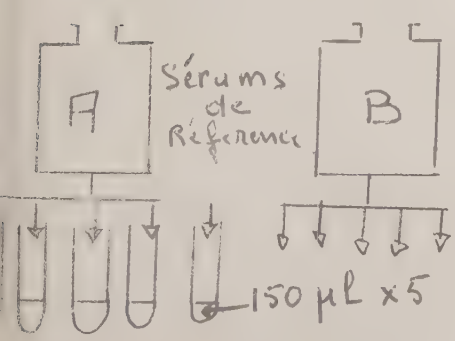
Le flacon contenant l'anti-IgE lyophylisée est mis en solution dans 5 ml d'eau distillée puis cette anti-IgE est mise à - 20° .

L'anti IgE* est purifiée par la technique d'un immunoadsorbant pour obtenir un haut degré de spécificité, avec un minimum de risques de réactions croisées avec d'autres immunoglobulines.

Cette anti-IgE est marquée à l' $^{125}I$, et est préparée à partir d'un anti-sérum produit par le lapin.

3 - Préparation des flacons de sérums de référence

Dans chaque flacon A, B, C, D, lyophylisés on met I ml d'eau distillée et l'on réparti le contenu de chaque flacon dans 5 tubes à hémolyse qui sont mis à - 20° . Ce système de référence du Phadebas R.A.S.T. a été établi de façon à assurer une uniformité et une stabilité de référence pour la codification des résultats du test. Ce qui permet de comparer les résultats obtenus au cours de différents dosages ou dans des laboratoires différents.



4 - Mise en suspension des disques de référence et des disques supports d'allergène.

Dans le flacon contenant les disques de référence ou support d'allergène lyophylisés on procède à un lavage.

( ajouter 7 ml d'eau distillée dans le flacon, aspirer l'eau distillée, ajouter une seconde fois 7 ml d'eau distillée, aspirer ).

Puis ajouter 3 à 5 ml de solution tampon et réajuster en ajoutant un peu de solution tampon suivant l'absorption.

Puis placer les flacons contenant ces disques à + 4° .

Au total :Pour le dosage par le R.A.S.T. on a :

I- les Phadebas RAST réactifs marqués : l' ANti- IgE I

2- les Phadebas RAST réactifs de référence :

- 50 disques de référence lyophylisés
- 4 sérums de référence A.B.C.D.

3- les Phadebas RAST disques supports d'allergène

4- et le sérum des sujets congelés à -20°, décongelés pour l'expérience.

5 - L'Expérience :

a) Prélèvement à la pipette d'un disque de référence que l'on place au fond d'un tube de référence ; en tout l'on a 4 tubes de référence. L'expérience étant faite en double cela fait 8 tubes.

Prélèvement à la pipette d'un disque support d'allergène dans un tube, ceci, autant de fois qu'il y a de sérums à tester; l'étude étant toujours faite en double.

b) Dans les deux tubes contenant les disques de référence, ajouter à l'aiguille 50 µl de sérum de référence A. Procéder de même pour les sérums de référence B,C, et D.

c) Ces 8 tubes sont recouverts d'un papier d'aluminium.

d) Dans deux tubes contenant un disque support d'allergène (ici les protéines du lait de vache), ajouter 50 µl de serum du sujet n° I

etc.. Pour le nombre de sérums à tester.

Ces tubes sont recouverts d'un papier d'éluminium et mis 3 heures à incuber à 20°.

e) trois heures après, procéder à 3 rinçage successifs :

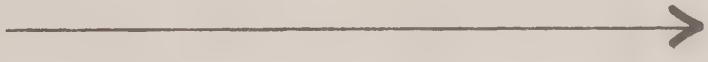
- aspiration des sérums témoins et des sujets à tester
- ajouter 2ccI/2 de solution saline (sérum physiologique) dans chaque tube.
- laisser IO minutes
- aspirer, puis recommencer ainsi deux autres rinçages.

f) ajouter ensuite 50 µl d'anti-IgE dans chaque tube( de référence et sujets à tester), ainsi que 50 µl d'anti-IgE dans deux tubes qui permettront le comptage de l'activité totale de l'anti-IgE .

g) Tous les tubes sont à nouveau recouverts d'une feuille d'aluminium et laissés à incuber I2 heures verticalement, à la température ambiante.

h)Puis les tubes sont vidés par aspiration, les disques subissent trois lavages successifs, comme précédemment,puis asséchés totalement; enfin les tubes sont passés au compteur gamma (4').

i) L'évaluation et la classification des résultats du Phadebas R.A.S.T. sont reportés sur la feuille de résultats.



| Reference serum | Counts/..... min. 1 | 2 | MCR | ALLergy classes Reference | Designation. |
|---|---|---|---|---|---|
| D | 971 | 1125 | 1048 | <D | 0 |
| C | 1624 | 1600 | 1612 | C - D | 1 |
| B | 5197 | 5536 | 5366 | B - C | 2 |
| A | 15 156 | 12 568 | 13862 | A - B | 3 |
| Total activity | 36 667 | 36 339 | | >A | 4 |

RAST ANALYSES

| Serum Sample | ALLERGEN | COUNT RATES duplicates | mean | | Serum sample | ALLERGEN | COUNT RATES duplicates | mean |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Milk | 1465 / 1636 | 1555 | + | 7 | Milk | 473 / 680 | 576 |
| | Albumine | 199 / 222 | 205 | | | Albumine | 230 / 155 | 197 |
| 2 | Milk | 541 / 601 | 574 | | 8 | Milk | 650 / 647 | 648 |
| | Albumine | 242 / 226 | 236 | | | Albumin. | 225 / 214 | 219 |
| 3 | Milk | 574 / 599 | 586 | | 9 | Milk | 516 / 483 | 499 |
| | Albumine | 295 / 233 | 264 | | | Albumine | 285 / 266 | 275 |
| 4 | Milk | 585 / 688 | 636 | | 10 | Milk | 578 / 688 | 633 |
| | Albumine | 287 / 235 | 261 | | | Albumine | 264 / 265 | 264 |
| 5 | Milk | 535 / 580 | 557 | | 11 | Milk | 394 / 508 | 551 |
| | Albumine | 251 / 211 | 231 | | | Albumine | 158 / 203 | 183 |
| 6 | Milk | 586 / 501 | 543 | | 12 | Milk | 510 / 628 | 569 |
| | Albumine | 208 / 588 | 398 | | | Albumine | 228 / 281 | 254 |

RAST ANALYSES

| Serum sample | ALLERGEN | Count Rates duplicates | mean | |
|---|---|---|---|---|
| 13 | Milk | 436 / 530 | 483 | |
| | Albumine | 151 / 191 | 171 | |
| 14 | Milk | 669 / 675 | 672 | + |
| | Albumine | 183 / 180 | 181 | |
| 15 | Milk | 390 / 391 | 390 | |
| | Albumine | 213 / 210 | 211 | |
| 16 | Milk | 539 / 835 | 687 | |
| | Albumine | 182 / 254 | 218 | |
| 17 | Milk | 404 / 440 | 422 | |
| | Albumine | 208 / 183 | 195 | |
| 18 | Milk | 452 / 551 | 502 | |
| | Albumine | 245 / 310 | 277 | |

| Serum sample | ALLERGEN | Count Rates duplicates | mean |
|---|---|---|---|
| 19 | Milk | 597 / 732 | 665 |
| | Albumine | ~~pbs de~~ serum. | |
| 20 | Milk | 434 / 442 | 438 |
| | Albumine | 168 / 155 | 161 |

(1)

| Reference Serum | counts/ ..... min | | | ALLERGY CLASSES | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | MCR | Reference | Designation |
| D | 922 | 856 | 889 | <D | 0 |
| C | 1721 | 1115 | 1418 | C - D | 1 |
| B | 4937 | 5601 | 5269 | B - C | 2 |
| A | 10761 | 11989 | 32901 | A - B | 3 |
| Total Activity | 34001 | 31801 | 37901 | > A. | 4 |

## RAST ANALYSES

| Serum Sample | ALLERGEN | Count Rates duplicates | mean |
|---|---|---|---|
| 1 | Milk | 459 / 507 | 483 |
| | Albumin | 271 / 278 | 274 |
| 2 | Milk | 465 / 627 | 546 |
| | Albumin | 259 / 251 | 255 |
| 3 | Milk | 1207 / 2271 | 1329 |
| | Albumin | 355 / 279 | 317 |
| 4 | Milk | 792 / 781 | 786 |
| | Albumin | 325 / 352 | 338 |
| 5 | Milk | 650 / 626 | 638 |
| | Albumin | 286 / 230 | 258 |
| 6 | Milk | 1822 / 1357 | 1847 |
| | Albumin | 334 / 265 | 299 |

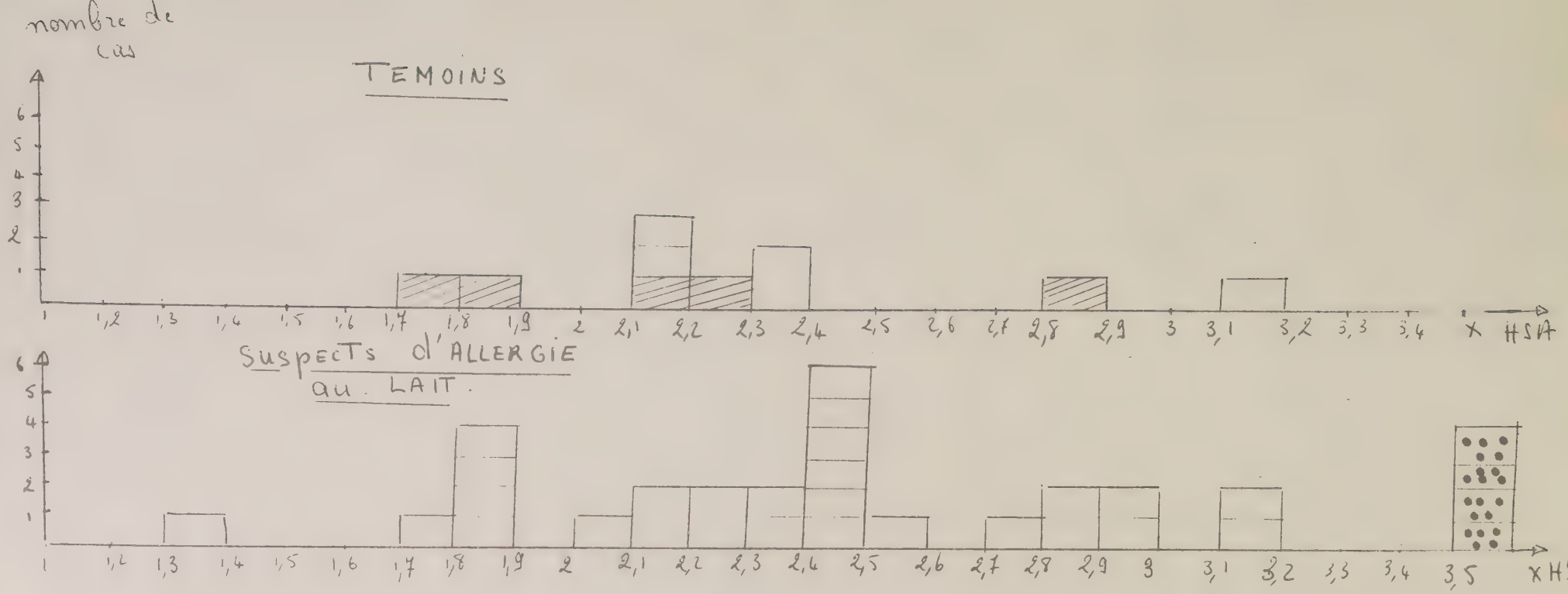
| Serum Sample | ALLERGEN | Count Rates duplicates | mean |
|---|---|---|---|
| 7 | Milk | 630 / 621 | 625 |
| | Albumin | 373 / 310 | 341 |
| 8 | Milk | 741 / 823 | 782 |
| | Albumin | 449 / 391 | 420 |
| 9 | Milk | 455 / 529 | 492 |
| | Albumin | 230 / 255 | 242 |
| 10 | Milk | 519 / 578 | 548 |
| | Albumin | 225 / 166 | 195 |
| 11 | Milk | 653 / 686 | 669 |
| | Albumin | 286 / 268 | 277 |
| 12 | Milk | 571 / 466 | 518 |
| | Albumin | 215 / 222 | 218. |

RAST ANALYSES

| Serum Sample | ALLERGEN | COUNT RATES duplicates | mean |
|---|---|---|---|
| 13 | Milk | 591 / 672 | 631 |
| | Albumin | 260 / 328 | 294 |
| 14 | Milk | 539 / — | 539 |
| | Albumin | 226 / 233 | 229 |
| 15 | Milk | 521 / 522 | 521 |
| | Albumin | 163 / 168 | 165 |
| 16 | Milk | 852 / 721 | 786 |
| | Albumin | 440 / 448 | 444 |
| 17 | Milk | 811 / 661 | 736 |
| | Albumin | 322 / — | 322 |
| 18 | Milk | 626 / 543 | 584 |
| | Albumin | 231 / 316 | 273 |

(2)

| Serum Sample | ALLERGEN | COUNT RATES duplicates | mean |
|---|---|---|---|
| 19 | Milk | 482 / 543 | 512 |
| | Albumin | 207 / 234 | 220 |
| 20 | Milk | 469 / 632 | 550 |
| | Albumin | 260 / 242 | 251 |
| 21 | Milk | 567 / 647 | 607 |
| | Albumin | 248 / 224 | 236 |
| 22 | Milk | 760 / 630 | 695 |
| | Albumin | 193 / 296 | 244 |




en abcisse = nombre de sérum parmi les témoins ou les sujets suspects d'allergie au lait de vache.

en ordonnée = valeur du rapport = $\frac{\text{radioactivité avec le lait comme antigène.}}{\text{radioactivité avec la sérum-albumine Humaine comme antigène.}}$

▨ sujet témoin ayant un taux d'IgE sériques élevé.

⁘ RAST positifs

## 5/ ETUDE CLINIQUE.

C'est selon cette méthode que nous avons étudié les 45 sérums d'enfants dont trente présentaient une "allergie" ou une intolérance clinique au lait de vache. A titre d'exemple quelques dossiers sont ici résumés :

A - Fro.. Philippe, né le II nov. I973

a) Antécédents familiaux : eczéma chez une tante maternelle
eczéma puis asthme chez une soeur
mère ayant fait des bronchites à répétition jusqu'à l'âge de six ans.

b) Signes cliniques : Vomissements depuis la naissance après chaque biberon avec constipation chronique (les vomissements ayant disparu lors de la prise de biberons de légumes)
Eczéma atopique ayant débuté à I mois au niveau des pommettes.
Otites purulentes bilatérales récidivantes
Enfant grognon, retard staturo-pondéral.

c) Examens complémentaires : 9 mois.

- éosinophilie = 5 % puis 9 %
- radiographie pulmonaire normale
transit gastro-duodénal normal
- biopsie intestinale normale mais augmentation de la densité cellulaire du chorion.
- stéatorrhée sur I jour = I,8 g
- IgG, IgA normales; IgM augmentées (I24 mg)
- absence d'anticorps anti-lait dans le sérum et les selles.
- test au latex histamine positif
- TTLà la β lactoglobuline positif
- IgE = 3600 R.A.S.T. positif.

. . .

B - NIA.. MOLA, né le I3 mai I97I

a) Recherche des antécédents familiaux impossible

b) Signes cliniques : - Asthme à début précoce I4 mois

- Vomissements notés à I7 mois

c) Examens complémentaires :

-radio. pulmonaire : côtes horizontalisées sans trouble de ventilation, ni surcharge hilaire. (absence de sidérocytes gastriques)

-éosinophilie sanguine = IO %

-test au latex sérotonine négatif, test au latex histamine = $\frac{I}{I60}$ ème

-IgG, IgA, IgM taux normaux pour I8 mois

-C'3 = I80 mg/IOOml

-TTL à la β lactoglobuline positif

- IgE sériques = 2I50 U/ml R.A.S.T.positif.

d)Sous régime sans lait : la courbe staturo-pondérale est satisfaisante chaque réintroduction de produit lacté s'accompagne quelques heures après d'un clocher fébrile à 38°, chute de poids (300g) et réapparition des crises de dyspnées.

. . .

C - ARN.. Christophe, né le 22 Déc. I973

a) Pas d'antécédents familiaux connus

b) Signes cliniques : Début des troubles à l'âge de 2 mois par

Vomissements et diarrhée à l'introduction du lait de vache. Chaque réintroduction du lait entraînant la réapparition des troubles.

c) Examens complémentaires :

-éosinophilie sanguine = IO % puis 6 % (négative dans les selles)

- Anticorps anti- βlactalbumine = $\frac{I}{I28}$ ème

-IgG, IgA, IgM normaux

- IgE sériques = 60 U/ml R.A.S.T. positif

. . .

D - SAN..Antonio, né le 28 juin I967

a) Aucun antécédent familial

b) Signes cliniques : Alimentation par lait de vache dès la naissance, dès la maternité une à deux selles molles abondantes par jour avec épisodes de diarrhée à I mois et 3 mois. A 5ans cassure de la courbe de poids (-2DS) et altération de l'état général.

c) Examens complémentaires : (à 6 ans)

-éosinophilie sanguine = 8 % (absence dans les selles)

-activité trypsique des selles normale

- présence de pus et de sang dans les selles

- stéatorrhée = 3,92g/24 H, 5,5g 3,7g/24H

-biopsie intestinale : Atrophie villositaire totale

-IgG très augmentées, IgA indosables ,IgM=II5U/ml Il existe donc un très net déficit en IgA.

-absence d'anticorps anti-lait

- IgE sériques = II5 U/ml R.A.S.T.positif.

. . .

E - BEN... Sébastien, né le I6 mai I974

a) Antécédents familiaux :

Père : rhume des foins avec eczéma

Grand-père paternel :asthme

Frère de IO ans : urticaire géante, laryngite striduleuse.

Soeur de 8 ans : asthme depuis l'âge de 2 ans, allergie à la Pénicilline

b) Signes cliniques :

A 3 mois apparition de vomissements presque journaliers, d'une diarrhée sans amélioration malgrè les nombreux changements de régime; et de troubles respiratoires :à type de crises de dyspnée sifflante pendant une heure plusieurs fois par jour.

A 5 mois on note une hypotrophie pondérale (-I,5DS) et des infections O.R.L.fréquentes.

c) Examens complémentaires:

- éosinophilie sanguine = 3 %
- IgA un peu abaissées, IgM et IgG normales.
- complément total et C'3 normaux
- TTL à la β lactoglobuline négatif
- IgE sériques = 35 u/ml puis 350 U/ml . R.A.S.T. positif

. . .

F -SAI... Radhia, née le 8 mai I973

a) Antécédents familiaux : Un frère né en I97I serait mort d'un choc méningococcémique. R.A.Spâr ailleur .

b) Signes cliniques : Allaitement artificiel dès la naissance, et au [illegible] jour de vie l'enfant boit mal, semble avoir faim, mais la succion est difficile et la courbe de poids stagne. Auquatorzième jour apparaît la diarrhée, qui réapparaît dès que l'on met plus de 7,5 % de lait dans les biberons (éruption cutanée faite de nombreux éléments rosés de la grosseur d'une tête d'épingle, non étiquetée pendant deux jours.)

c) Examens complémentaires :

-à 2 mois : IgA et IgG basses pour l'âge IgM taux normal

Protidémie = 70 g°/oo

Anticorps anti-lait: anti β lactoglobuline = $\frac{I}{I28}$

anti-soja = $\frac{I}{9000}$

-à4 mois : biopsie du grêle : atrophie villositaire partielle
présence de sang dans les selles

éosinophilie sanguine = 2 % puis 8 % ( absence dans les selles

- à IO mois : anticorps anti β lactoglobuline sériques = $\frac{1}{256}$

IgA, IgG, taux normal, IgM augmenté

TTL à la β lactoglobuline négatif

IgE sériques totales = 380 U/ml R.A.S.T. positif

. . .

G - BOJ... Laurent, né le I7 mai I97I

a) antécédents familiaux : Mère ayant eu des vomissements jusqu'à l'âge de 3 ans à l'ingestion de certains aliments.

b) Signes cliniques :

Six jours après l'introduction du lait de vache apparition vers l'âge de I mois de vomissements et de diarhée avec une note infectieuse ( pus et candidose digestive, puis infections rhinopharyngées et sinusiennes); mais l'enfant reste "glouton".

c) Examens complémentaires :

- éosinophilie sanguine à 20 %(sous antibiotiques) puis 4 % et I6 %. (absence de parasites dans les selles) - Hypogammaglobulinémie 3°/o
- IgM à un taux normal, mais déficit en IgA, et déficit notable en IgG (à I an IgG = 450 mg°/o)
- une étude a été faite dans la famille : Père : hypo IgA seule
  Mère et tante maternelle : hypo IgA et IgG, hyper IgM
  Grand-mère maternelle : Hypo IgA, hyper IgM, IgG normales.
- IgE sériques totales = 600 U/ml R.A.S.T. positif.

. . .

H -SEL... Karim, né le 3 fév. I973

a) Pas d'antécédents familaux retrouvés.

b) Signes cliniques : Depuis la naissance l'enfant ne finissait pas ses biberons et même vomissait parfois juste après. Hospitalisation à l'âge de I8 jours pour diarrhée aigüe avec éruption ponctiforme secondaire généralisée. A la réintroduction du lait réapparaissent les selles moles. ( à part, une otite purulente bilatérale paracentésée.)

c) Examens complémentaires :

- Protidémie = 60 g/l
- Xylose = 28 %
- Stéatorrhée = 0,86g/24H, 0,56g, I,67g/24H

3 mois - Biopsie intestinale : Atrophie villositaire partielle profonde (AVPIII) chorion hyper-cellulaire.

- TTL à la β lactoglobuline positif
  au soja négatif
- IgE sériques = I50 U/ ml R.A.S.T. positif.
- IgA et surtout IgM augmentées, IgG taux normal.

Une chose est à noter, les parents ont réintroduit spontanément le

lait de vache dans le régime de l'enfant vers l'âge de IImois très probablement (sûrement à l'âge de I4 mois) sans réapparition d'aucun trouble clinique, la biopsie intestinale n'a montré également que des lésions histologiques minimes. Par contre les anticorps anti-$\beta$lactoglobuline étaient à $\frac{I}{428}$ème.

. . .

I - DUD...Laurent,

L'intolérance au lait de cet enfant se serait manifestée par des signes respiratoires, les IgE sériques totales sont à 2200 U/ml le R.A.S.T. est positif, mais le dossier de cet enfant n'a pas été retrouvé.

. . .

J - Fro...Pascal,

Suivi pour un asthme,cet enfant a un taux d'IgE sériques totales à I900 U/ml et un R.A.S.T. positif. Il s'agit donc bien d'une allergie au lait à manifestation respiratoire.

. . .

Tous les autres enfants ont été classés R.A.S.T. négatif

K - DIO... Paola, née le IO oct. I972

a) aucun antécédent pathologique.

b) Signes cliniques : L'enfant à été nourrie au sein pendant les deux premiers mois et au premier biberon aurait eu des vomissements quatre heures après, de la diarrhée et une température à 39°7 puis un choc fébrile le lendemain. La réintroduction du lait cinq jour plus tard a vu réapparaître vomissements, diarrhée et perte de poids (anémie normochrome). A part, il est à signaler l'existence de nombreuses otites paracentesées.

c) Examens complémentaires :

- Test au Xylose normal
- épreuve de charge au fructose normale

- épreuve de charge en saccharose normale.
- éosinophilie sanguine = 6 %
- absence de stéatorrhée, absence de pus dans les selles
- transit du grêle : grêle fonctionnel avec ralentissement du transit.
- biopsie intestinale : atrophie villositaire marquée proche d'une atrophie sub-totale.
- Présence d'anticorps sériques anti-β lactoglobuline $\frac{I}{2000}$ et $\frac{I}{64000}$ ème et dans les selles $\frac{I}{4000}$

A l'âge de 2 ans : Le taux des IgM était normal, celui des IgG légèrement diminué (665 mg) et celui des IgA franchement abaissé (42,5 mg)

Un traitement au chromoglycate de sodium a été fait pendant 5 jours à la suite duquel la réintroduction du lait a été très bien tolérée.

La biopsie intestinale un mois après montrait un aspect normal.

IgE sériques totales = 200 U/ml R.A.S.T. négatif.
(Cristaux de Charcot Leyden négatif.)

. . .

L - MON... Delphine; née le I4 avril I974

a) Antécédents familiaux : la mère a été élevée sans lait.

b) Signes cliniques :

A un mois I/2, à la suite d'une diarrhée aigüe, lors de la réintroduction de lait de vache se produit une débacle diarrhéique très importante avec ballonement abdominal extrême et teint violacé, réalisant un véritable état de choc. (aucun trouble n'avait été évoqué depuis la naissance si ce n'est des vomissements I/2 à I heure après chaque biberon.)

c) Examens complémentaires :

- test au xylose = I7 % à la 5ème heure donc diminué.
- biopsie intestinale à 4 mois (sous lait de femme depuis un mois) : atrophie villositaire partielle.
- cristaux de Charcot-Leyden négatif
- éosinophilie sanguine = 2 % puis 4 %.
- taux d'IgA, IgG normaux, IgM augmenté (87 mg°/o) (5mois)
- présence d'anticorps anti β lactoglobuline : $\frac{I}{512}$ et anti-soja $\frac{I}{4096}$

- complément normal.

IgE sériques totales = IO U/ml R.A.S.T. négatif.

. . .

M - ROB... Damien, né le I8 juin I974

a) Antécédents familiaux : Une cousine décédée à I mois de troubles digestifs avec vomissements et diarrhées. et un cousin décédé à 20 jours d'atrésie du grêle et retard d'évacuation méconiale

b) Signes cliniques :

Diarrhée chronique à début néo-natal, le poids de naissance n'ayant été repris qu'au 20 ème jour de vie. Cette diarrhée s'est aggravée à I mois, avec rechutes à la réintroduction du lait de vache dans le régime.

c) Examens complémentaires :

- hypoprotidémie à 50 g/l avec oedèmes à 2 mois
- hypogammabulinémie : traces puis 0,25 %
- à 4 mois : -éosinophilie sanguine = 6 %
  -biopsie intestinale : atrophie intestinale modérée
  le chorion est très cellulaire.
  - stéatorrhée négative
  - anticorps anti-lait = $\frac{I}{I6}$ à la lactoglobuline
  mais = $\frac{I}{I28000}$ ème au soja.
  - TTL positif à la β lactoglobuline
  -IgE sériques = 90 U/ml R.A.S.T. négatif

à 5 mois : IgA + 20 mg°/o ---------- 56 +- I4 mg°/o (Nle à 5 mois)
IgM = 254 mg ---------- 70 +-23 mg
IgG = 280 mg ----------556+- III mg

à I6 mois cliniquement le lait est bien toléré
biologiquement l'éosinophilie est à I % (sang)
absence d'anticorps anti-lait sériques.

. . .

N - LAD... Hubert, né le 24 Sept. I973

a) Antécédents familiaux : Père allergique à la Pénicilline
Tante ayant une intolérance au lait.

b) Signes cliniques :Hospitalisé à 4 jour de vie pour crises convulsives à répétition. A partir du douzième jour de vie, pleurs et agitation pendant les gavages puis apparition de vomissements et nausées lors des biberons, l'enfant étant pâle. Sous régime d'exclusion tout se passe bien.

c) Examens complémentaires :

- éosinophilie sanguine à 5 % puis 9 % mais l'enfant est sous gardenal
- TTL très positif à la β lactoglobuline
- IgE sériques totales = 60 U/ml R.A.S.T. négatif.

. . .

-6 6 ABA... Nadia, née le 8 jan. I973

a) Antécédents familiaux : L'enfant est hospitalisée à l'âge de I2 jours sa mère ayant une tuberculose pulmonaire.

b) Signes cliniques :

Des vomissements ont été notés lors de l'hospitalisation ainsi que des selles liquides au 20 ème jour de vie. A I mois de vie, par deux fois l'essai de réintroduction du lait a entraîné une réaction brutale avec hypothermie à 35° avec aspect de choc. A 2 mois l'enfant avait un aspect de grande dénutrition. (otite gauche paracentésée à IO mois)

c) Examens complémentaires :

Bilan nutritionnel et de l'absorption à 5 mois

- Protidémie = 58 g/l -biopsie intestinale : atrophie villositaire partielle grade III
- stéatorrhée = 0,2I g/j, 0,IOg/j et 0,03g/j
- test au xylose = I2 % en 5 heures donc très abaissé.

Bilan allergique.

- éosinophilie sanguine = I %
- IgA normales, hypo IgM et IgG
- anticorps anti-lait négatifs
- TTL positif à la β lactoglobuline et au SOJa
- IgE sériques = 30 U/ml R.A.S.T. négatif.

A 2 ans :une seconde biopsie montre un aspect normal de la muqueuse après 5 semaines de réintroduction du lait de vache.

. . .

P - AUT... Christelle, née le I nov. I973

a) Antécédents familiaux : Mère présentant un eczéma
tante maternelle ne supportant pas le lait.

b) Signes cliniques :

Hospitalisation à 4 mois pour diarrhée et vomissements à début néonatal avec hypotrophie essentiellement pondérale (et otite bilatérale)

c) Examens complémentaires :

- biopsie intestinale: atrophie villositaire partielle moyenne(AVPII)
- absence d'anticorps anti-lait
- taux d'IgA normal pour l'âge IgM et IgG un peu augmentées.
- TTL négatif à la ß lactoglobuline
- IgE = IO U/ml R.A.S.T. négatif.

. . .

Q - LAG... Sébastien, né le I2 sep. I972

a) Pas d'antécédents familiaux notés.

b) Signes cliniques :

A deux mois: tableau d'hypotrophie staturo-pondérale avec troubles digestifs; l'enfant ne prenant que la moitié de ses biberons et vomissant chaque jour jusqu'à lâge de un mois; puis apparition de la diarrhée.
A 4 mois il présentait une hypotrophie à -4DS pour le poids et -2DS taille

c) Examens complémentaires :

- éosinophilie sanguine = 9 %
- test au xylose = I6,2 % abaissé
- stéatorrhée à 2,2 g/24H
- biopsie dugrêle : atrophie villositaire profonde (AVPIII)
- IgA = I22mg, IgM = 49 mg, IgG = 750 mg°/o
- TTL très positif à la ß lactoglobuline
- IgE = 75 U/ml R.A.S.T. négatif. L'enfant étant âgé de I4 mois

A cette même époque, le régime d'exclusion étant mal suivi l'enfant avait un rattrapage net de son retard staturo-pondéral, une protidémie normale et à la biopsie du grêle un aspect normal de la muqueuse.

. . .

R - SUC... Claire, née le 30 mai I973

a) Antécédents familiaux : Mère allergique aux antibiotiques.

b) Signes cliniques :

Allaitement mixte,début des troubles à la 3 ème semaine par une diarrhée verte fétide et une stagnation pondérale puis refus et rejet du lait de vache.(sans vomissements)

c) Examens complémentaires : à l'âge de 4 mois

- éosinophilie sanguine = I %,négative dans les selles
- absence de stéatorrhée
- test au xylose = I9 %
- biopsie intestinale : atrophie villositaire à la limite de la normale (après deux mois d'exclusion du lait de vache)
- taux d'IgM normal par contre élévation des IgG (670) et surtout des IgA (73)
- présence d'anticorps anti lactoglobuline à $\frac{I}{258}$ ème
- TTL positif à la βlactoglobuline
- IgE = 260 U/ml R.A.S.T. négétif.

. . .

S - PIR... Richard, né le 9 mars I974

a)Pas d'antécédents familiaux notés.

b) Signes cliniques : Vomissements depuis l'âge de 3 semaines; diarrhée à I moisI/2 puis anorexie à 2 moisI/2; l'enfant est hospitalisé à 3 mois.Hypotrophique :-2,5DS pour le poids, taille normale.

c) Examens complémentaires :

- éosinophilie sanguine : 0 % puis 6 %.
- stéatorrhée: 0,75g, I,36g, 3,5g/24H
- transit du grêle :aspect de grêle fonctionnel; hypersécrétion avec dilution importante.
- biopsie intestinale : atrophie villositaire gradeIII avec altération de la plupart des plateaux striés résiduels.(avec un régime sans lait ni gluten)
- absence d'anticorps anti-lait -IgE =435 U/ml -R.A.S.T. négatif

. . .

T - ROD... Modesta, née le I5 sep. I97I

a) Pas d'antécédents pathologiques notés

b) Signes cliniques :

Hospitalisation à l'âge de 3 semaines pour Vomissements et diarrhée importante depuis plusieurs jours sans fièvre. A noter l'existence d'une éruption érythémato-maculeuse généralisée ayant persisté 2 jours non étiquetée. A un mois diagnostic d'une laryngomalacie avec fausses routes et d'une béance du cardia.

c) Examens complémentaires:

- éosinophilie sanguine = 4 % puis I2 %
- stéatorrhée à 2,Ig/24H
- à 4 mois : IgA, IgG,et IgM sont augmentées
- présence d'anticorps anti-lait à $\frac{I}{I28}$ème anti-β lactoglobuline
- TTL positif à la β lactoglobuline

La biopsie intestinale n'a été faite qu'à l'âge de un an ,elle montrait une atrophie villositaire modérée . Le dosage des IgE =90 U/ml

R.A.S.T. négatif.

• • •

U - VELXXX MC,née le II jan. I973

a) Pas d'antécédents retrouvés

b) Signes cliniques : Toux et anorexie depuis la sortie de la maternité Hospitalisation pour diarrhée parsistante. Ultérieurement, l'administration involontaire d'un biberon de lait entraîna des vomissements et à reprise de la diarrhée avec un état de sommolence.

c) Examens complémentaires :

- hypoprotidémie = 54g/l avec hypergammaglobulinémie =20 %
- test au xylose = 25 % - absence de stéatorrhée.
- transit du grêle normal
- biopsie intestinale : atrophie villositaire partielle
- élévation notables des IgG, IgM et IgA
- absence d'anticorps anti-lait -IgE =90 U/ml -R.A.S.T.négatif

• • •

V - PAY... Stéphanie, née le I5 sep. I974

a) Antécédents familiaux : Tante maternelle: urticaire à l'oeuf
Grand-mère maternelle : éruption solaire auxbras
Oncle paternel:éruption vésiculeuse aux mains au toucher de certaines plantes.

b) Signes cliniques : Hospitalisée à l'âge de I mois pour diarrhée subaigue à début précoce. Réintroduction du lait de vache très mal tolérée. Seconde hospitalisation à 4 mois pour diarrhée et vomissements à la suite d'une erreur diététique(prise d'un petit pot contenant des légumes lactés)

Examens complémentaires :
- éosinophilie sanguine =I %
- biopsie intestinale : atrophie villositaire partielle modérée(I)
- IgA =22 mg°/o, IgG =4IO mg, IgM =34 mg°/O
- absence d'anticorps anti-lait.
- TTL positif à la β lactoglobuline.
- IgE = IIO U/ml R.A.S.T. négatif.

. . .

W - FOI... Valérie, née le 8 déc. I973

a) Antécédents :RAS

b) Signes cliniques :

Au 8 ème jour de vie apparition d'une diarrhée aigüe avec refus du biberon et vomissement après chaque biberon. Chaque tentative de réintroduction du lait entraîne des vomissements immédiats et une diarrhée précoce.

c) Examens complémentaires :
- éosinophilie dans le sang et les selles négative
- cristaux de Charcot-Leyden négatif
- test au xylose = I5 % absence de stéatorrhée
- transit gastro-intestinal normal
- biopsie intestinale : atrophie villositaire partielle, lésions histologiques minimes.

- Hyper IgA ,IgM et IgG

-absence d'anticorps anti-lait dans le sang et les selles.

-IgE = I70 U/ml R.A.S.T. négatif.

. . .

X - DUQ... Rémi, né le 5 déc. I972

a) Pas d'antécédents notés

b) Signes cliniques : Hospitalisé à I4 mois pour diarrhée chronique.
A noter l'existance de infections CRL à répétition.

c) Examens complémentaires:

-éosinophilie sanguine =3 %

- Protidémie normale

- stéatorrhée inférieure à 2 g/24H

- test au xylose = I5,5 %

- biopsie intestinale : muqueuse normale

- Hypo IgA et IgM notées à 8 moisI/2 taux normaux à I4 mois

-cristaux de Charcot-Leyden négatif

- IgE = 360 U/ml R.A.S.T. négatif

. . .

Y - DIA... Yolanda, née le 4 fév.I973

a)biland'une hypotrophie et d'infections CRL à répétition
depuis le troisième mois de la vie. Absence de troubles digestifs.

-test au xylose, stéatorrhée,biopsie intestinale,transit du grêle,
normaux : découverte d'une lambliase intestinale.
IgA sérique normale éosinophilie à 5 % mais il existe cette parasitose.

- IgE = 250 U/ml R.A.S.T. négatif

. . .

Z - CAR... Stéphanie née le 9 mai I97I

a) Père :eczéma, aurait eu des bronchites asthmatiforme jusqu'à l'âge de 4-5 ans.

b) hospitalisée pour bilan de nombreuses bronchites asthmatiformes (3ans)
à l'occasion de l'ingestion accidentelle de juvépirine.

c) Examens complémentaires : éosinophilie sanguine =I %

IgE = 280 U/ml R.A.S.T. négatif.

. . .

AI - BEL... Malika ,née le 26 déc. I972

a) pas d'antécédents familiaux notés particuliers.

b) Signes cliniques : Nombreux épisodes de diarrhée depuis la naissance.
Hospitalisation à l'âge de 4 mois.

c) Examens complémentaires :

-éosinophilie sanguine :2 %

-protidémie =69 g/l

-stéatorrhée négative

-test au xylose = 7,I % puis 33 % à une semaine d'intervalle

-transit du grêle :aspect de grêle fonctionnel

- taux d'IgA, IgM et IgG normaux

- IgE =I300 U/ml R.A.S.T. négatif.

. . .

BI - PER... Nicolas, né le 9 oct I967

a) Pas d'antécédents familiaux pathologiques notés

b) Signes cliniques : Début d'une diarrhée légère à I mois de vie sans fièvre,persistante malgré les divers changements de laits avec vomissements.Chaque réintroduction du lait faisant réapparaître la diarrhée.

c) Examens complémentaires :

-épreuve au lactose normale

- absence de stéatorrhée

- test au xylose normal

- transit du grêle :aspect de grêle fonctionnel

- IgE = I200 U/ml R.A.S.T. négatif

. . .

CI - GUE... Frédérique, née le 7 juin I966

a)Hospitalisée pour une anémie aigüe , diagnostic d'HPI probable.

b) Examens complémentaires :

Hb = 5g éosinophilie sanguine = II %

IgG = 900 mg, IgA =I55 mget IgM =200 mg°/o

TTL négatif à la β lactoglobuline

IgE = II00 U/ml R.A.S.T. négatif.

. . . .

## 6/ Résultats du R.A.S.T.

Quarante cinq sérums ont été ainsi testés au R.A.S.T. parmi lesquels

- 30 enfants présentant des signes cliniques d'allergie ou d'intolérance au lait de vache
- 5 Hémosidéroses pulmonaires primitives idiopathiques
- 5 témoins avec taux d'IgE sériques bas
- 6 témoins avec taux d'IgE sériques élevé.

Parmi les trente enfants diagnostiqués cliniquement "allergiques" au lait de vache, dix seulement ont été classés R.A.S.T.positifs. Neuf d'entre eux avaient été classés R.A.S.T. positifs dans le système de référence ordinaire faisant appel aux sérums deréférence A B C D, l'intérêt du R.A.S.T. pratiqué en double étude avec la sérum albumine humaine (HSA) a été prouvé pour le dixième enfant.Son taux d'IgE sériques totales était normal et il avait été classé R.A.S.T. négatif dans le système de référence ordinaire, mais grâce à cette étude comparative le rapport $\frac{\text{réponse au disque contenant l'allergène}}{\text{réponse au disque contenant la HSA}} > 3,5$ a permis de classer cet enfant R.A.S.T. positif.

Seul un tiers de ces enfants semble donc porteurs d'IgE spécifiques dans le sang périphérique.Sur ces IO R.A.S.T. positifs, 8 ont un taux d'IgE totales sériques élevées, 2 ont un taux normal.

Seuls six deces enfants ont eu un TTL pratiqué; Quatre ont donc un R.A.S.T. positif et un TTL positif, deux ont un R.A.S.T. positif mais un TTL négatif. Il ne semble donc pas y avoir de corrélation étroite.

L'étude clinique de ces enfants montre une relation évidente entre R.A.S.T. fortement positif et présence de troubles cliniques d'expression respiratoire ou cutanée. Les enfants ne présentant que des signes cliniques d'expression strictement digestive, semblent au contraire avoir une prédominance de R.A.S.T. négatifs; ce phénomène pouvant être expliqué par la localisation des cellules IgE sécrétrices.

Aucun des 4 sérums d'enfants atteints d'HPPI n'a été classé positif

par le R.A.S.T., semblant ainsi infirmer l'hypothèse étiologique d'une sensibilisation de l'arbre respiratoire aux protéines du lait; mais ce pourcentage trop faible de sujets étudiés ne permet pas de conclure.

| Nom | Diagnostic clinique | Age | TTL | IgE sériques totales | R.A.S.T. |
|---|---|---|---|---|---|
| NIA | Allergie au lait | I8mois | + | 3400 U/ml | +++ |
| SOL | " " " | 2ans | | I40 | - |
| SUC | " " " | 8mois | + | 260 | - |
| AHE | " " " | IImois | + | 30 | - |
| TEL | " " " | IOmois | + | I50 | + |
| LAG | " " " | I4mois | ++ | 75 | - |
| LEL | " " " | 8mois | | I300 | - |
| PER | " " " | 6ans | | I200 | - |
| DUQ | " " " | I6mois | | 360 | - |
| FOI | " " " | 4mois | | I00 | - |
| DIA | " " " | I4mois | | 250 | - |
| AUT | " " " | 4mois | - | I0 | - |
| SAN | " " " | 7ans | | 800 | + |
| TEL | " " " | I7mois | | 90 | - |
| BOJ | " " " | 3ans | | 360 | + |
| MON | " " " | 3mois | | I0 | - |
| ROB | " " " | 28mois | + | 90 | 6 |
| BEN | " " " | 5mois | | 32 | + |
| COM | " " " | IOmois | | I0 | - |
| DUD | " " " | | | 2200 | + |
| FRO | " " " | I7mois | | I900 | + |
| PIR | " " " | 3MCIs | | 435 | - |
| LAD | " " " | 4mois | ++ | 60 | - |
| PAY | " " " | 5mois | + | II0 | - |
| ARN | " " " | 7mois | | 60 | ++ |

| Nom | Diagnostic clinique | Age | TTL | IgE sériques totales | R.A.S.T. |
|---|---|---|---|---|---|
| RAD | Allergie au lait | I4 mois | - | 380 U/ml | + |
| ROD | " " " | 28 mois | + | 90 | - |
| FRO | " " " et eczema | I an | + | I400 | +++ |
| CAR | " " " | 3ans I/2 | | 280 | - |
| ABA | " " " | 7 mois | | 420 | - |
| MAR | Hémosidérose | 3ans9mois | | 400 | - |
| VAR | " | IO ans | | 4000 | - |
| DES | " | I5 ans | | 225 | - |
| GUE | " | 8 ans | - | IIOO | - |
| ROD | Témoin | IIans | | IO | - |
| CHE | témoin | 3 ans | | IO | - |
| BAK | témoin | 7 ans | | I5 | - |
| SID | témoin | 7 ans | | IO | - |
| PAY | témoin | 5 ans | | 80 | - |
| CAB | Témoin(loa-loa) | 8 ans | | 3600 | - |
| DOU | témoin(ascaridiose) | 5 ans | | I400 | - |
| MAN | témoin | 5 ans | | >4000 | - |
| COS | témoin(larva-migrans) | 2I mois | | >4000 | - |
| LAD | témoin | 5 ans | | 4000 | - |
| JOU | témoin | | | 2000 | - |

7/ Conclusions sur le R.A.S.T.

Le faible taux de résultats R.A.S.T. positifs, confirmant l'existence d'anticorps IgE spécifiques anti- protéines du lait de vache dans le sang circulant des enfants diagnostiqués cliniquement comme étant intolérants si ce n'est allergiques au lait, incite à la réflexion.

Le faible pourcentage de positivité par cette méthode peut trouver des explications de deux ordres :

I - d'ordre méthodologique

2 - d'ordre biologique

I - Au niveau de la méthode.

a) En premier l'on pourrait incriminer la fragilité des IgE thermolabiles, pour lesquelles il est difficile d'obtenir une " chaîne du froid " idéale, du recueil jusqu'au laboratoire d'immunologie spécialisé. Ceci trouve confirmation dans le fait suivant : Les sérums des enfants étudiés, plusieurs fois congelés - décongélés lors des dosages successifs, ont montré au cours de R.A.S.T. secondaires des taux de positivité nettement moindre ( pour le même tube de sérum).

b) En second, la demi-vie des IgE sériques étant courte on pourrait accuser l'existence d'un laps de temps trop long entre l'acmé des manifestations cliniques de l'allergie, ou, de l'intolérance, et le prélèvement sanguin pour le R.A.S.T.

c) Enfin, dans cette étude, nous n'avons pas fait intervenir les paramètres qui semblent capitaux pour l'équipe de Marseille (69). Selon eux en effet, le R.A.S.T. dépend de nombreux paramètres dont les trois plus importants sont : le taux d'IgE spécifiques.
Le R.A.S.T. pouvant classer deux sérums A et B de façon différente en richesse de réagines spécifiques, selon que la réaction est pratiquée sur des sérums non dilués ou sur des sérums dilués au I/I6

En effet, d'après Ishizaka, il existe un rapport défini des taux d'antigènes et d'anticorps, où l'activité AG-AC est maxima.(36)

Autres paramètres : le taux de l'ensemble des anticorps spécifiques (IgE et non IgE) , et la constante d'affinité de tous ces anticorps. l'étude de ces différents paramètres permettrait d'expliquer le manque de corrélation observé entre l'évolution du R.A.S.T. et celle du taux des IgE totales; et d'apprécier également, le changement du taux des IgE spécifiques mais aussi du taux global de tous les anticopps spécifiques.

2/ Au niveau biologique.

a) La digestion par la pepsine gastrique des protéines du lait donne naissance à des sous-unités elles-mêmes allergisantes. Les allergies cliniques au lait de vache pourraient être dues à ces sous-unités non testées par le R.A.S.T.

b) Enfin, et surtout, la sécrétion des IgE est un phénomène local prédominant au niveau des muqueuses pulmonaire et digestive. Seule l'étude locale, affirmant ou infirmant l'existence d'IgE spécifiques anti- protéines du lait de vache permettrait de conclure.

Foucard (I8) affirme que dans les intolérances de type allergénique à expression respiratpire ou cutanée, des études ont relevé une corrélation hautement significative entreR.A.S.T. et test de Prausnitz-Küstner, et le chopped human lung test. Dans cette étude, il semble en effet, que les types d'allergie au lait, s'accompagnant de signes respiratoires ou cutanés aient une prédominance de R.A.S.T. fortement positifs. La positivité du R.A.S.T. étant moindre lorsque l'allergie au lait ne se manifeste que par des signes digestifs.

## - V - CONCLUSIONS -

Dans le cadre des intolérances au lait de vache, le grand choc anaphylactique bien qu'exceptionnel semble représenter un modèle d'allergie réaginique. Cependant de nombreuses diarrhées chroniques s'accompagnant de vomissements ont été aussi rattachées à l'intolérance au lait.

Il nous a semblé que par l'étude des immunoglobulines E globales et spécifiques anti-protéines du lait de vache, il serait possible de faire la part des phénomènes purement allergiques.

Nous avons étudié pour cela le serum de trente enfants présentant des signes cliniques évidents d'intolérance au lait. Le dosage des immunoglobulines E sériques totales a été réalisé par la méthode du R.I.S.T. (radio-immuno-sorbant-test), et celui des IgE spécifiques, par une méthode radioimmunologique mise au point récemment, le R.A.S.T. (radio-allergo-sorbant-test).

Chez ces enfants, les taux sériques d'IgE totales ont été très variables (certains étant normaux, d'autres étant très élevés); cependant la sécrétion des IgE par des plasmocytes localisés à la muqueuse digestive permet de ne pas conclure, devant un taux sérique d'IgE faible, à l'absence d'atopie.

Sur les trente sérums étudiés, dix seulement d'entre eux ont montré la présence d'IgE spécifiques anti-protéines du lait de vache. Pour ces enfants, il semble que l'on puisse parler réellement d'allergie au lait; chez les vingt autres, pour lesquels le R.A.S.T. a été négatif, le terme d'intolérance au lait semble préférable; les phénomènes biologiques semblant, dans ce cas, être uniquement localisés à la muqueuse digestive.

Ultérieurement, l'étude des IgE spécifiques locales permettra peut-être, une meilleure compréhension du phénomène.

# - BIBLIOGRAPHIE-


I- ARCHER,J.M:

Idiopathic pulmonary haemosiderosis treated with a milk free diet.

Pro. Roy. Soc. Med (I97I),64: 53-54.

2- BAZARAL,M; ORGEL,H.A; HAMBURGER,R.N:

IgE levels in normal infants and mothers and an anheritance hypothesis.

J. Immuno. (I97I),I07: 794.

3- BELLANTI,J.A:

Biologic significance of secretory IgA immunoglobulins.

Pediatrics. (I97I),48: 7I5.

4- BENNICH,H; ISHIZAKA,K; JOHANSSON,SGO; ROWE,DS; STANWORTH,DR;TERRY,WD:

Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulin.

Bull. Wld. Hlth.(I968),38:I5I.

5- BENNICH,H; JOHANSSON,SGO:

IMMUNOGLOBULIN E and immediate hypersensitivity.

Vox. Sang.(I970),I9:I.

6- BENVENISTE,J:

Définition expérimentale d'un rôle nouveau pour l'IgE.

La nouvelle presse médicale.I7 mars (I973),2,703-706.

7- BENVENISTE,J:

Réflexion sur le rôle de l'IgE

All.et Immunol.(I974),2:I77.

8- BRENCHLEY,P.E.C:

IgE in milk allergy

Post.Med.Journal.(I975),5I:76-77.

9- BUCKLEY,R.H; DEES, S.C:

Correlation of milk precipitins with IgA deficiency.
New Engl.J.Med.(I969),28I:465-469.

IO- CEELEN,W:
Die kreislaufstroeremgen der lunger.
in henke-Lubarsh: Handbuch der speziellen pathologischen,anatomie und histologie. Berlin (I93I),3:20.

II- CENTIFANTO,Y.M; KAUFMAN,H.E:
A simplified method for measuring human IgE.
J. Immuno.(I97I),IO7:794.

I2- CLEIN,N.W:
Cow's milk allergy in infants and children.
Int.Arch.Allergy.(I954),I3:245-256.

I3- COLE,W.Q; and DEES,S.C:
Allergenic properties of milk and milk proteins.
J.Pediat. (I963),63:256.

I4- COLLINS,C; WILLIAMS:
Cow's milk allergy in infants and children.
Int.Arch.Allergy.(I962),20:38-59.

I5- DELEZE,G; NUSSLE,D; MEGEVAND,A; et GAUTIER,E:
Intolérance aux protéines du lait de vache avec syndrome de malabsrption chronique et lésions intestinales sévères simulant une maladie coeliaque.
Helv.Paed.Acta.(I974),suppl.33,803-30.

I6- DESPRAD,P; PLAINFOSSE,B; Mme PAPIERNIK et SERINGE,Ph:
Les intolérances digestives aux protéines du lait de vache chez l'enfant. Etude de I5 cas.
Ann.Pediat? (I97I),I8: 464-482.

I7- DRUKER,M.M; RUSSELL,A; KLETTER; GERY,B; FREIER,I and MOSES,S:
Milk antibodies in familial dysautonomia.
Pediatrics.(I969),44: 265-268.

I8- FOUCARD,T; JOHANSSON,SGO; [illegible],H and BERG,T:
Int.Arch.Allergy Appl.Immunol.(I972),43:360.

I9- FREIER,S and KLETTER,B:
Clinical and immunological aspects of milk protein intolerance.
Aust. Paediat.J.(I972),8: I40-I46.

2O- GALLAND,F:
Intérêt du dosage des IgE sériques chez l'enfant en dehors de l'asthme et des maladies parasitaires.
Thèse de Med. Paris VI (I974).

2I- GERRARD,J.W; et col:
Acta paediat. Scand. Suppl. 234.

22- GLASER,J; and JOHNSTONE,D.C:
Prophylaxis of allergic disease in the new born.
J.A.M.A,(I953),I53:620.

23- GLEICH,G.J; AVERBECK,A.K and SVEDLUNG,H.A:
Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay.
J.Lab.Clin.Med.(I97I),77:690.

24- GOLDMAN,A.S; ANDERSON,D.W and HALPERN,S.R:
Milk allergy I: Oral challenge with milk&isolated milk proteins in allergic children.
Pediatrics,(I963), 32:425-443.

25- GOLDMAN; SELLARS; HALPERN; ANDERSON;FURLOW:
Skin testing of allergic and normal children with purified milk proteins.
Milk allergyII:
Pediatrics,(I963),32: 572-579.

26- GRABAR ,P:
Les immunoglobulinesE de l'enfant.
Maroc Med. (I97I), 5I: 639-64I.

27- HALPERN,G.M:
Intérêt et méthodes de dosages des immunoglobulines IgE en allergologie.
Médecine et hygiène (I973),I039- 45.

28- HALPERN,G.M; BARBIER,Y:
Le test de transformation lymphoblastique, techniques actuelles, applications pratiques.
Le concours médical,(I973),95-I7: 3063-3074.

29- HANSON and JOHANSSON:
Immunoelectrophoretic analysis of bovine milk and purified bovine milk protein fractions.
Experienta,(I959),I5: 377-379.

30- HEIN,H:
Immunoglobulin E : aufbau und bedeutung.
Fortschr. Med.(I973),9I: I4I.

3I- HEINER,D.C; and SEARS,J.W:
Chronic respiratory disease associated with multiple circulating

precipitins to cow's milk.
Amer. J.Dis.Child,(I960),I00: 500-502.

32- KEINER,D.C; SEARS,J.W; KNIKER,W.T:
Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease.
Amer. J.DIs. Child,(I962),I03: 634-654.

33- HONG,AMMANN,CAIN,GOOD:
Immunoglobulin E.
American Journal of Med. (I970),259:I.

34- HUREZ,D:
L'immunoglobuline E.
Ouest Med.(I973), 26: I853.

35- ISHIZAKA,K; ISHIZAKA,T:
Identification of IgE antibodies as a carrier of reaginic activity.
J. Immunol.(I967),99: II87.

36- ISHIZAKA,K; ISHIZAKA,T:
The significance of immunoglobulin E in reaginic reaction.
Annals of allergy,(I970),28:876.

37 - JOHANSSON,S.G.O.:
Raised levels of a new immunoglobulin class(Ig ND) in asthma.
Lancet,(I967),2:95I.

38- JOHANSSON,S.G.O; BENNICH,H:
Immunological studies of an atipical (myeloma) immunoglobulin.
Immunology,(I967),I3:38I.

39- JOHANSSON,S.G.O; BENNICH,H; WIDE,L:
A new class of immunoglobulin in human serum.
Immunology,(I968),I4:265.

40- JOHANSSON,S.G.O:
Serum Ig ND levels in healthy children and adults.
Int.Arch.Allergy,(I968),34:I.

4I- KILBY:
Small intestinal mucosa with cow's milk allergy.
Lancet,(I975)I° mars :53I.

42- KLETTER,B; GERY,I; FREIER,S and DAVIES,A.M:
Immune responses of normal infants to cow's milk-antibodi type and
Kinetics of production.
Int.Arch.Allergy,(I97I),40:656.

43- KLETTER, NOACH,ROTEM, MOSES, FREIER:
The significance of food antibodies in familial dysautonomia.
Clinical allergy,(I972),2:333-379.

44- KUZENKOJ.A; SIMPSON,K.R:
Treatement of allergy to cow's milk.
Lancet,(I975)8fév, I: 7902:337.

45- LESCHKE,W; WAGNER,S:
Zum krankheitsbild der essentiellen lungenhämosiderose.
Arch.Kinderheilt,(I957),I55:284.

46- Martal,C:
Hémosidérose pulmonaire primitive isolée.
Thèse de Lyon (I973).

47- OGAWA,M; BERGER,P.A; INTYRE,M.C; O.R and Al.
IgE in atopic dermatitis.
Arch.Dermatol.(I97I),I03:575.

48- PARISH,W.E; BARRETT,A.M and COOMBS,R.R.A:
Inhalation of cow's milk by sensitized guinea pigs in the conscious and anaesthetized stade.
Immunology,(I960),3:307-324.

49- PLICQUE,E:
Contribution à l'étude de l'H.P.I.
Exploration par microscope électronique.
Epreuves au radiochrome et au radiofer.
Essais thérapeutiques (à propos d'une observation).
Thèse, Paris (I966),n°I85.

50- POLMAR,S.H; WALDMANN,T.A; TERRY,W.D:
IgE in immunodeficiency.
Amer. J.Pathol.(I972),69:499-5I2.

5I- POLONOVSKI,C:
Intolérance du nourisson au lait de vache.
Le Pédiatre,(I972),VIII,4I:403-4I2.

52- RATNER,B:
A possible causal factor of food allergy in certain infants.
Amer. J.Dis.Child,(I928),36:277.

53- RATNER, DVORETZKI, OGURI and ASCHLEIM:
Studies on allergenicity of cow's milk.
The allergenic properties of α casein, β lactoglobulin and α lacalbumin.
Pediatrics,(I958),22:449-452.

54- ROY,C:
L'intolérance au lait de vache.
La vie Médicale,(I970),5I,N°6, 785-794.

55- SACREZ,R;MACKEN,J; LEVY,J.M; BURGHARD,G; ALLIMANT,H; SCHMITT,A; TARDIEU,M.T:
Hémosidérose pulmonaire idiopathique.
Arch.Franç.Pédiat.(I963),20: 285-297.

56- SAPERSTEIN:
Antigenicity of the whey proteins in evaporated cow's milk and whole goat's milk.
Amer. J. Allergy (I960),I8:765-773.

57- SAPERSTEIN,S; ANDERSON,D.W; GOLDMAN; KNIKER:
Mlik allergy III.
Immunological studies with sera from allergic and normal children.
Pediatrics.(I963),32: 580-587.

58- SAVILAHTI,E:
Immunochemical study of the malabsorption syndrom with cow's milk intolerance.
Gut,(I973),I4:49I-50I.

59- SHINER:
The small intestinal mucosa with cow's milk allergy.
Lancet,(I975),I8 jan.I36.

60- SOUTH,M.A; COOPER,M.D; WOLHEIM,F.A;and GOOD,R.A:
The IgA system II. The clinical significance of IgA deficiency. Studies in patients with agammaglobulinemia and ataxia telangiectasia.
Amer. J.Med.(I968),44:I68.

6I- SPIES,J.R; STEVAN,M.A; STEIN,W.J:
The chemistry of allergens -XXI-
Eight new A.G. generated by successive pepsin hydrolyses of bovine β lactoglobulin.
J.Allergy Clinical Immunology,(I972),50:82-9I.

62- SPIES,J.R; STEVAN,M.A; STEIN,W.J;and COULSON,E.J:
The chemistry of allergen -XX-
ew antigens generated by pepsin hydrolis of bovine milk proteins
Allergy,(I970),45:208-2I9.

63- SPIES,J.R:
Milk allergy.
J.Milk food technol.(I973),36:225-23I.

64- SPIES,J.R; STEVAN,M.A; STEIN,W.J; and GORDON,W.G:
Chemirtry of allergens -XXII-
Isolation and characterization of three new antigens from the dialysates of six successive pepsin hydrolyses of β-lactoglobulin.
Int.Arch.Allergy,(I975);48:49-7I.

- STEINER,B:
Essential pulmonary hemosiderosis as an immuno-hematological problem.
Arch.Dis.Child (I954),29: 39I-397.

66- TAYLOR,B; NORMAN,A.P; ORGEL,H.A; STOKES,C.R and Al.
Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy.
Lancet,(I973),2:III.

67- THIEFFRY,J.C; et CHARLAS,J:
L'intolérance digestive aux protéines du lait de vache.
Revue du praticien,(I973), 23: 4I73-4I8I.

68- VERVLOET,D; FUJITA,Y; WYPYCH,J I; REISMAN,R.E; ARBESMAN,C.E:
The inhibitory effect of serum factors on measurement of IgE aspergillus antibodies by R.A.S.T.
Clin.Allergy (I974),4:359.

69- VERVLOET,D; CHARPIN,J; BONGRAND,P; DEPIEDS,R:
Le R.A.S.T. Que détermine-t-on en l'utilisant?
La nouvelle presse médicale (I975),4:2039.

70- VISAKORPI et IMMONEN:
Intolerance to cow's milk and wheat gluten in the primari malabsorption syndrom in infancy.
Acta Paediat. Scandina. (I967),56:49.

7I- WALKER,W.A; BLOCH,K.J; DAVENPORT,L.M; and ISSELBACHER,K.J:
Mechanism of antigen uptake from the small intestine.
Fed.Proc. (I972) 6:374.

72 - WEILL,J et GOROUBEN,J.C:

Les problèmes actuels de l'intolérance au lait.

La revue de médecine,(I962),I05-II9.

73- WIDE,L; BENNICH,H; JOHANSSON,S.G.O:

Diagnostic of allergy by an in vitro test for allergen antibodies.

Lancet,(I967),2: II05.

Université Paris Val de Marne
Faculté de Médecine de Créteil

---

Année: I975 n°/

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(diplome d'état)

VU
ET PERMIS D'IMPRIMER
LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PARIS VAL-de-MARNE
J.-L. BEAUMONT

---

Par Anne Marchand née Brenier
née le 29 juin I947 à Biars sur Cère - Lot -

Le Doyen

M. RAPIN

---

Titre : LES IMMUNOGLOBULINES E DANS LES ALLERGIES ET LES INTOLERANCES AU LAIT DE VACHE.

---

Président de Thèse : Mr le Professeur BERTHAUX

---

P. BERTHAUX